

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

No 666

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude DEYGLUN

né le 16 février 1936 à Noisy-le-Grand (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 1963

ETUDE D'UN ANALEPTIQUE CENTRAL

LE G 5668

DANS LE TRAITEMENT DES POUSSEES
DE DECOMPENSATION RESPIRATOIRE MOYENNE
CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES.

Président :

Mr. R. KOURILSKY,

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude DEYGLUN

né le 16 février 1936 à Noisy-le-Grand (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juin 1963

ETUDE D'UN ANALEPTIQUE CENTRAL

LE G 5668

DANS LE TRAITEMENT DES POUSSEES
DE DECOMPENSATION RESPIRATOIRE MOYENNE
CHEZ LES INSUFFISANTS RESPIRATOIRES.

Président :

Mr. R. KOURILSKY,

Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié GORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SIGARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RADAMIER (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		LAFOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MOZZICORACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Obstétrique		Pédiatrie-Puériculture	
Ophthalmologie			

	MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phthisiologie.	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Stomatologie.	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. s. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Urologie.	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale.	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal.	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibl'othécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents

Bien faible témoignage de mon affection
et de ma profonde reconnaissance. En
échange des lourds sacrifices qu'ils se
sont imposés pour moi.

A ma Femme

Douce compagne de mes dernières
années d'études.
Elle nous a toujours aidé et encouragé.
Avec toute ma tendresse.

A mes Enfants

A ma Famille

A Monsieur le Professeur KOURILSKY

Professeur de Clinique Médicale
Hôpital Saint-Antoine
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse .

Hommages respectueux .

A Monsieur le Docteur DUWOOS

Pneumo-Phtisiologue de l'Hôpital du Havre

Dont l'enseignement éclairé, les
précieux conseils et les nombreuses
recherches personnelles nous ont
permis la réalisation de cette thèse.

Hommages respectueux

A Messieurs les Médecins du Centre Hospitalier
du Havre

Pour l'attention et la sympathie qu'ils
nous ont témoignées et l'enseignement
qu'ils nous ont prodigué.

A mes Camarades de l'Internat du Havre

En souvenir des heures joyeuses
et inoubliables de notre vie commu-
nautaire.

Aux Laboratoires GEIGY

Pour leur aide précieuse .

A mes Amis.

- INTRODUCTION - ---

La durée de survie des grands emphysémateux, des scléreux, des bronchiteux chroniques, a été considérablement augmentée par les thérapeutiques modernes. Nombreux sont les patients rescapés d'affections graves bronchopulmonaires, au prix de séquelles multiples, fonctionnellement très mutilantes, et dont il faut maintenant assurer l'équilibre respiratoire menacé par de nouvelles surinfections.

En pratique, différentes sortes de séquelles fonctionnelles sont combinées chez la plupart des grands insuffisants respiratoires et on rencontre rarement un syndrome isolé. Certaines composantes sont aisément explorables, d'autres sont moins accessibles à la mesure directe. Elles ne peuvent être approchées que par des méthodes indirectes.

Ainsi les amputations des volumes disponibles, dues à la sclérose, aux séquelles chirurgicales, sont immédiatement mesurables. Tels sont encore les troubles de la dynamique ventilatoire, ou l'augmentation des volumes captifs dus à la sténose bronchiolaire et à l'emphysème.

Plus délicates sont les mesures concernant la mécanique ventilatoire, perturbée par la sclérose pulmonaire et pleurale. Enfin, les troubles de la distribution aérienne ou sanguine, l'absence d'homogénéité ventilatoire dus à la sténose, à l'obstruction, à la distorsion de certaines voies aériennes, aux perturbations mécaniques locales, ou aux atteintes de certains capillaires, sont surtout accessibles à l'exploration indirecte. La courbe de rinçage d'Azote obtenue, au cours d'une respiration en oxygène pur en mesurant le taux d'Azote du gaz expiratoire à chaque cycle permet, comme l'a montré BRISCOE, de mettre en évidence des territoires mal ventilés. Mais c'est surtout l'étude des gaz du sang, pression artérielle de CO_2 (PaCO_2) et saturation d'oxyhémoglobine (SaO_2) qui objective la souffrance ventilatoire globale et aussi les troubles d'homogénéité de la ventilation grâce à l'emploi du diagramme $\text{SaO}_2 / \text{PaCO}_2$ proposé par l'Ecole de Nancy. Ce diagramme permet notamment de dépister un "effet espace-mort" sanguin ou "effet shunt", résultant d'une ventilation non homogène. A l'opposé, un effet espace mort aérien peut être

soupçonné grâce à la mesure de la ventilation alvéolaire lorsque s'abaisse le rapport ventilation alvéolaire/ ventilation globale, et que s'accroît, par conséquent, l'espace-mort physiologique.

Ainsi, dans la pratique, les stigmates fonctionnels ne sont que fort schématiquement étudiés. Les volumes et la dynamique ventilatoire sont très aisément accessibles. Les troubles de la ventilation profonde et des échanges sont le plus souvent abordés indirectement par l'étude des gaz du sang, mais sans oublier l'auscultation soigneuse et la radioscopie qui montrent les inégalités les plus évidentes de la ventilation, à l'échelle lobaire.

La structure radiologique des lésions bronchopulmonaires permet d'argumenter quelques hypothèses concernant la nature des troubles fonctionnels les plus probables et leur topographie schématique.

Le sens clinique est indispensable, finalement, pour faire correctement la synthèse physiopathologique de l'état d'un insuffisant respiratoire.

Le sens clinique est encore plus indispensable en présence d'un malade en état de détresse respiratoire, chez qui l'étude des gaz du sang est seule possible. Il s'agit d'apprécier l'importance des divers points d'un cercle vicieux, qui débute d'une part avec l'encombrement aggravé par l'hypercapnie, et d'autre part les troubles mécaniques. Ces perturbations entraînent une hypoventilation avec hypoxie, acidose et hypercapnie aisément mesurables. L'hypoxie et l'acidose respiratoire provoquent à leur tour une baisse du débit cardiaque, souvent une hyposystolie droite; elles aggravent l'encombrement bronchique; et enfin elles perturbent le fonctionnement des centres respiratoires dans le sens d'une dépression ventilatoire. On revient ainsi au point de départ. Le seul point où l'on puisse rompre le cycle de ces interactions réciproques est donc la ventilation alvéolaire, que l'on améliore par le désencombrement de l'arbre bronchique et par une augmentation de la ventilation globale portant essentiellement sur le volume courant.

Les méthodes de désencombrement bronchique vont de la kinésithérapie avec médication antiinflammatoire, antibiotique et fluidifiante, à l'aspiration discontinue par bronchoscopie ou tube laryngé, jusqu'à l'aspiration, à la demande, que permet la trachéotomie. La gravité impose le choix de la méthode.

Plus difficile, parfois, est le choix d'une méthode visant à augmenter la ventilation. Il est des cas où la sévérité de la dépression ventilatoire et des troubles humoraux, impose l'emploi d'un respirateur, d'une véritable prothèse respiratoire. Dans d'autres

cas où l'encombrement paraît accessible rapidement au traitement, où la rigidité thoracique semble modérée, où la mécanique ventilatoire ne semble pas gravement atteinte, où les troubles des gaz du sang sont encore d'un degré moyen, il est permis de penser que sous l'action d'un analeptique central respiratoire, le malade aurait les possibilités d'hyperventiler par ses propres moyens sans augmenter nettement son métabolisme.

Ce genre de traitement n'était guère pratiqué avec les analeptiques classiques dont la marge de sécurité thérapeutique était trop faible entre la dose utile et la dose convulsivante.

L'apparition du G 5668, étudié dès 1951 par Fleisch, Domenjoz et Gysin, a apporté aux cliniciens un analeptique de marge thérapeutique beaucoup plus étendue, qui permet un emploi aisé en clinique hospitalière.

oOo

Se basant sur notre expérience de plus de trois années, le présent travail, basé sur des notions cliniques, se propose de préciser les indications et les contre-indications, ainsi que les résultats obtenus par l'emploi de cet analeptique.

Dans une première partie nous ferons un rappel physiopathologique destiné à situer les problèmes thérapeutiques.

Dans une seconde partie, nous exposerons les propriétés pharmacologiques du G 5668, et nous conclurons, après cette confrontation des deux chapitres, sur les points précis où l'on peut atteindre les problèmes thérapeutiques.

Le troisième chapitre concernera notre travail expérimental sur la variation des divers volumes pulmonaires et sur l'hyperventilation obtenues après injection intraveineuse de l'analeptique.

Le quatrième chapitre traitera de l'action, sur les gaz du sang, d'une perfusion intraveineuse, d'après le diagramme de Davenport.

La dernière partie, enfin, exposera les résultats obtenus en clinique, en montrant pour quelques malades, la succession des points représentatifs des gaz du sang sur diagramme de Davenport. Cette représentation graphique montrera l'influence de la thérapeutique sur l'évolution de l'état respiratoire. Nous y verrons

aussi l'influence de facteurs intercurrents, comme une broncho-spasme, comme les poussées de bronchorrée d'origine infectieuse ou météorologique, ou parfois mal connue, comme l'influence de telle ou telle des autres thérapeutiques, fort nombreuses, administrées à ces malades. Ces observations montreront les difficultés d'interprétation de l'action d'une thérapeutique parmi beaucoup d'autres, chez ce type de patients dont l'instabilité de la condition respiratoire est souvent considérable.

Nous concluerons cependant sur l'intérêt des traitements analeptiques à condition :

- que les indications soient bien sélectionnées au départ,
- qu'on ne demande pas à ces drogues ce que des conditions mécaniques ventilatoires trop mauvaises inter- raisonnablement d'espérer que cette méthode non assistée.
- qu'on surveille de très près l'évolution clinique et humorale, sans toutefois se laisser influencer par d'inévitables variations passagères qui sont le fait de l'instabilité respiratoire, observée même chez certains malades sous respirateurs.

- CHAPITRE I -

BASES PHYSIO-PATHOLOGIQUES DU TRAITEMENT

Les grands insuffisants respiratoires dont nous avons à traiter les poussées de décompensation grave cardio-respiratoire, sont des bronchiteux chroniques dont l'emphysème se complique souvent de sclérose due à la bronchite, aux bronchectasies ou à des séquelles cicatricielles d'une affection pleuro-pulmonaire, tuberculeuse souvent. Il faut ajouter les séquelles chirurgicales d'exérèse, de collapsio-thérapies diverses, motivées par une tuberculose ou une suppuration. Fibrose, emphysème et amputations de territoires fonctionnels s'associent donc le plus souvent pour constituer des syndrômes physio-pathologiques complexes.

Dans une première partie nous étudierons les troubles de la ventilation, les troubles mécaniques et les altérations de la ventilation profonde et des échanges. Une seconde partie exposera les conséquences biologiques de l'hypoventilation. La troisième partie traitera des mécanismes régulateurs.

I - Altérations fonctionnelles de l'appareil respiratoire. -

1°) L'emphysème et la fibrose pulmonaire sont les altérations principales chez les bronchiteux chroniques souvent porteurs de séquelles cicatricielles pulmonaires ou pleurales.

De nombreux auteurs ont étudié les troubles fonctionnels chez les bronchiteux chroniques. Citons en particulier la monographie de J. BAILLET et J. CARLOTTI (2); R. KOURILSKY et coll., en 1953 (19), en 1956 (20) et 1958 (21); P. SADOUL et C. SAUNIER en 1959 (39).

a) L'obstruction bronchiolaire est l'élément initial. Elle est causée par l'oedème de la muqueuse, le spasme et l'encombrement par des sécrétions pathologiques. Elle siège surtout dans les bronchioles terminales et dans les bronchioles respiratoires de 1er et 2em ordre. Dépourvues de cartilage, ces bron-

chioles sont d'autant plus sensibles à l'action de facteurs inflammatoires : l'infection, l'allergie, l'inhalation d'irritants variés tels que le brouillard, la fumée, le tabac.

b) L'hypersensibilité des effecteurs bronchiques est mise en évidence chez la majorité de ces malades. L'étude clinique et la spirométrie après aérosols pharmacodynamiques la démontrent. Elle rend les bronchioles d'autant plus vulnérables aux facteurs irritants.

Ainsi R. KOURILSKY et coll. (21) mettent en évidence, dans 92 cas sur 96, une dystonie neuro-végétative respiratoire démontrée

- soit par des crises de dyspnée paroxystique
- soit par des réactions ventilatoires spirométriques significatives après aérosols d'acétylcholine (61% des cas) ou d'aleudrine (60% des cas étudiés).

L'instabilité ventilatoire clinique et spirométrique ne coïncident pas toujours. Dans 16 cas sur 47, il y avait des crises paroxystiques avec épreuves pharmacodynamiques négatives. Réciproquement, 35 malades sur 66 présentaient des épreuves positives sans avoir eu de crises paroxystiques. P. SADOUL et C. SAUNIER (39) trouvent 63% de tests positifs à l'acétylcholine sur 232 dossiers étudiés.

c) D'abord épisodique, l'obstruction bronchiolaire tend à devenir permanente.

Dans chaque lobule, la sclérose pariétale d'un certain nombre de bronchioles provoque une sténose. Les canaux alvéolaires et les alvéoles situés en amont reçoivent une ventilation collatérale des sacs alvéolaires voisins par des pores de communication, décrits par MACKLIN (27), VON HAYEK (16). Ces pores se distendent à l'inspiration et se rétrécissent à l'expiration. Les alvéoles subissent ainsi une distension due à cet effet de valve. Les parois alvéolaires s'atrophient. Le lit vasculaire subit une involution. Puis l'emphysème, de centro-lobulaire au début, devient diffus et les troubles spirométriques alors se précisent.

d) Le syndrome emphysème peut être défini de deux façons:

- une définition physio-pathologique a été donnée par Melle BRILLE lors de la réunion du groupe de travail de la CECA en juillet 1958 : "L'emphysème, état de distension aérienne des alvéoles, peut être défini au point de vue physio-pathologique comme un trouble de la mécanique ventilatoire intérieure, comportant à la fois une altération dynamique : déficit du temps expiratoire de la ventilation par perte d'efficacité de l'élasticité broncho-pulmonaire, et une altération statique, déplacement vers

l'inspiration de la position de repos ventilatoire (fin d'expiration)."

- une définition spiromographique complète donnée par P. SADOUL et C. SAUNIER (39) selon les critères suivants; après l'étude de 232 observations :

- . diminution de la CV par rapport aux normes théoriques.
- . diminution importante du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) de 40% par rapport aux chiffres théoriques.
- . diminution du rapport VEMS / CV à moins de 60%.
- . augmentation du volume résiduel à plus de 2000 cc.
- . augmentation du rapport VR / CT à plus de 30%.

Sur les 232 malades étudiés, seuls 49 présentent les 5 critères spiromographiques au complet.

128 observations ne possèdent pas un ou plusieurs de ces critères :

- . 63 malades ont un syndrome moins net.
- . 23 présentent des anomalies spiromographiques discrètes (VEMS/CV supérieur à 65% quoique le VEMS soit parfois légèrement diminué en valeur absolue). Légère augmentation du VR qui fait qu'on écarte ces 23 malades d'un groupe dit de "tousseurs simples".
- . 42 observations restantes sont assez proches du groupe de l'emphysème léger mais CV est subnormale et le VR est inférieur ou égal à 2000 cc ce qui sépare nettement ces deux groupes.
"La spiromographie ferait penser à un syndrome emphysémateux mais le VR fait douter de ce diagnostic".

Les 104 observations restantes sont divisées en deux groupes principaux :

- . les touseurs simples : 55
- . les emphysémateux au nombre de 49 qui présentent les 5 critères, critères décrits ci-dessus dont 23 légers et 26 graves.
Parmi ces emphysémateux, 92% le sont depuis plus de 5 ans et 80% depuis plus de 10 ans.

EN RESUME, on trouve chez la plupart des malades bronchiteux depuis plus de 5 années, une obstruction bronchiolaire, variable selon le degré d'encombrement et le spasme éventuel, et un

syndrome emphysémateux caractérisé par un ralentissement expiratoire, une augmentation du VR et une réduction des volumes mobilisables.

L'importance de la sclérose, souvent associée, conditionne le degré d'amputation des volumes. Ces altérations réduisent les possibilités de débit ventilatoire. Elles perturbent la ventilation de la zone d'échanges en augmentant la durée de la mixique et en détruisant toute homogénéité ventilatoire.

2°) Les troubles de la mécanique ventilatoire, se traduisant par une augmentation du travail ventilatoire, n'ont pu être mesurés chez nos malades. Cependant, l'importance de la sclérose et de l'emphysème obstructif, dans la plupart des cas, laisse prévoir l'intervention de troubles de la mécanique ventilatoire.

a) L'emphysème seul introduit une augmentation considérable de la résistance bronchique au courant aérien. L'accroissement du travail dynamique, fonction des débits, impose donc une fréquence peu élevée qui peut être compensée par un volume courant plus grand. Mais cette augmentation de l'amplitude des mouvements thoraciques est limitée par les résistances élastiques.

Un compromis s'établit entre les deux composantes, fréquence et volume courant, en fonction du niveau métabolique, pour assurer la ventilation-minute nécessaire, avec la moindre dépense énergétique.

Ainsi, SADOUL, LACOSTE et PETIT (36) ont-ils montré que la ventilation, pour chaque niveau métabolique, est assurée avec une fréquence optimale, plus faible chez l'emphysémateux; cette fréquence correspond au travail ventilatoire le plus faible.

b) La fibrose pulmonaire, les séquelles pleurales, les thoracoplasties, compliquent la situation le plus souvent. Elles introduisent une augmentation de l'énergie dépensée pour distendre l'ensemble poumon-thorax.

L'élastance est la pression (ΔP) nécessaire pour obtenir une variation (ΔV) du volume pulmonaire de 1 litre : $E_l = \Delta P / \Delta V$. Normalement autour de 4 cm. d'eau au repos, cette pression peut être décuplée. (SADOUL, LACOSTE et PETIT (36)) (PESLIN R., SAUNIER C., LACOSTE J., SADOUL P. (31)).

L'emphysémateux ne peut alors augmenter son volume courant sans dépense d'énergie importante. Le niveau métabolique et la consommation d'oxygène s'élèvent. La condition respiratoire est aggravée.

EN RESUME, le travail nécessaire à maintenir une venti-

lation minute donnée, imposée par le niveau métabolique, est augmenté de deux façons :

- le travail dynamique accru par la pathologie obstructive et fonction des débits restreint la fréquence,
- le travail pour vaincre les résistances élastiques, accru par la sclérose, et fonction de l'amplitude ventilatoire, restreint le volume courant.

Pour remédier à l'hypoventilation, dans les cas sévères, on conçoit donc que seule une prothèse respiratoire permette de sortir du cercle vicieux.

Ce n'est pas dans les cas où l'encombrement et la rigidité thoracique sont modérés que l'on peut songer aux analeptiques. Or cette appréciation est purement clinique.

3°) Les troubles de la ventilation profonde sont la résultante des faits précédents.

a) Avec P. SADOUL (35) et CHABOT (7), nous considérerons la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A$) dans le sens physiologique : "c'est la quantité d'air qui, par minute, épure la zone d'échanges air-sang du CO_2 en maintenant au niveau de celle-ci une concentration de CO_2 stable, déterminée par le jeu des régulations respiratoires". Ils n'ont fait que reprendre une notion émise auparavant par ROSSIER; Il s'agit d'une clearance de CO_2 qui s'écrit, selon l'expression générale des clearances :

$$\dot{V}_A = \frac{0,863 \dot{V} \text{ CO}_2}{P_A \text{ CO}_2}$$

où $\dot{V} \text{ CO}_2$ = débit-minute de CO_2 excrété

$P_A \text{ CO}_2$ = pression alvéolaire de CO_2

Un raisonnement identique permettrait d'ailleurs de définir la $\dot{V}_A$ en prenant l'oxygène pour gaz de référence.

Cette conception physiologique de la ventilation alvéolaire est plus intéressante que la conception anatomique qui est la fraction de la ventilation qui parvient aux alvéoles, déduction faite de l'autre fraction qui n'effectue qu'un rinçage cyclique de "l'espace-mort série "bronchique, dit "anatomique".

Même dans le poumon normal, l'air parvenu effectivement aux alvéoles, et qui n'a pas effectué ce rinçage des voies aériennes, ne participe pas en totalité au maintien des concentra-

tions gazeuses au niveau de la zone d'échanges. Des troubles de l'homogénéité des distributions aérienne et sanguine, et des troubles de la mixique des gaz introduisent, des "effets espace-mort" alvéolaires, dits "en parallèle".

Ainsi est-il plus profitable de considérer non pas seulement l'espace-mort série, mais la somme de l'espace-mort série et de l'espace-mort en parallèle, qui constitue l'espace-mort physiologique.

b) Les quatre composantes de cet espace-mort physiologique sont les troubles de la distribution aérienne, les troubles de la mixique, les troubles de la distribution sanguine et enfin les troubles de la diffusion.

- Les troubles de la distribution aérienne se produisent dans le temps et dans l'espace.

- . dans le temps : il se produit, en effet, des déphasages d'un territoire à l'autre; un territoire est encore en phase expiratoire alors que le voisin commence une inspiration. Ceci fait que les alvéoles qui inspirent les premiers, reçoivent de l'air expiré par des territoires voisins. Ce "rebreathing" constitue un effet espace-mort.
- . dans l'espace: le volume d'air inspiré qui pénètre dans chaque territoire n'est pas proportionnel à la capacité résiduelle de ce territoire".

- Les troubles de la mixique des gaz inspirés dépendent de la mauvaise homogénéité de la distribution aérienne et aussi de l'augmentation des volumes captifs : volume résiduel et capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).

Le rinçage cyclique partiel par un volume courant donné est moins efficace. Les gradients d'oxygène et de gaz carbonique sont les moteurs indispensables des échanges alvéolo-capillaires et conditionnent la vitesse de ces passages gazeux d'une phase dans l'autre. L'affaiblissement de ces gradients moteurs fait que moins de CO_2 et moins d' O_2 sont échangés pendant un cycle. Un effet espace-mort en résulte puisque le volume d'air inspiratoire n'a pas l'efficacité normale sur les échanges gazeux; Cet effet espace-mort augmente d'ailleurs avec la fréquence puisque les échanges alvéolo-capillaires n'ont alors plus le temps de se faire. (36)

Une fréquence faible est donc préférable, d'autant que par ailleurs l'accroissement du volume courant (V_t) permet de

mieux ventiler un volume captif augmenté parfois considérablement.

- Les troubles de la distribution sanguine sont fréquents dans l'emphysème et dans les territoires scléreux où l'on observe une réduction du lit capillaire ainsi que des shunts anatomiques broncho-pulmonaires particulièrement dans les bronchectasies. Les conditions optimales d'échanges alvéolo-capillaires règnent dans l'alvéole lorsque le rapport

$$\frac{\dot{V}_A}{Q_c} = 0,8$$

Q_c = débit sanguin capillaire

Une disparité entre la ventilation et la perfusion de l'alvéole a des conséquences considérables (36). Deux cas sont possibles selon que ce sont les restrictions ventilatoires ou circulatoires qui dominent.

. Lorsque domine la restriction ventilatoire par suite des sténoses ou de l'encombrement bronchique, les alvéoles sont perfusés mais hypoventilés : $\dot{V}_A / Q_c$ est inférieur à 0,8. La fraction du débit sanguin qui excède le chiffre nécessaire pour que le rapport soit égal à 0,8 traverse le capillaire en pure perte, en un véritable shunt veino-artériel. Ce sang se retrouve dans la veine pulmonaire avec une désaturation et une P_aCO_2 élevée.

L'hyperventilation compensatrice des territoires restés sains, s'ils sont suffisamment étendus, permettra de ramener la P_aCO_2 du sang artériel mêlé et le CO_2 total, au taux normal. En effet la courbe de dissociation du CO_2 combiné est proche d'une droite et l'hyperventilation d'un territoire, en abaissant la P_aCO_2 réduit proportionnellement le CO_2^t .

Il n'en est pas de même pour l'oxygène. La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la P_aCO_2 est une sigmoïde assez proche de l'horizontale pour les PO_2 artérielles normalement admissibles. Une hyperventilation d'un territoire sain élève de quelques millimètres au-dessus de la normale la P_aO_2 du sang provenant de ce territoire; même si l'élévation de la P_aO_2 est importante, la S_aO_2 en est très peu modifiée et ne peut compenser la désaturation d'un territoire hypoventilé, resté perfusé.

Ainsi l'effet shunt dû à l'hypoventilation des territoires encombrés, mais perfusés, entraîne une désaturation artérielle et lorsque les territoires sains sont insuffisamment

étendus, une hypercapnie.

. A l'opposé les restrictions circulatoires peuvent dominer. L'alvéole est en état d'hyperventilation relative. L'invoilution capillaire est en particulier un stigmat de l'emphysème. Une partie de la ventilation de l'alvéole se fait en pure perte. Ce shunt ventilatoire constitue un espace-mort en parallèle qui réduit l'efficacité de la ventilation globale; au point qu'une hypercapnie et qu'une hypoxie peuvent en résulter, si cette ventilation globale est elle-même réduite. La P_aO_2 , en effet, peut s'abaisser suffisamment pour que la saturation diminue nettement, lorsqu'on atteint le segment à pente rapide de la courbe de Barcroft.

- Les troubles de la diffusion des gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire peuvent s'observer dans divers territoires scléreux. Du côté alvéole tout se passe comme s'il était mal irrigué. Par contre, du côté sang, il y a une gêne au passage des gaz : tout se passe comme s'il existait une hypoventilation. Les troubles de la perméabilité sont donc dûs à un ensemble de deux symptômes : une hypoventilation et une restriction circulatoire.

c) En résumé la résultante des altérations anatomiques et physiologiques rencontrées chez les pulmonaires chroniques est l'hypoventilation alvéolaire.

4°) L'ensemble de ces troubles de la ventilation a des conséquences sanguines importantes en particulier sur les pressions partielles de CO_2 et de O_2 .

- en premier lieu l'hypercapnie : elle est due à l'hypoventilation. Celle-ci entraîne une diminution des variations cycliques de la pression partielle alvéolaire de CO_2 et une élévation de la pression partielle alvéolaire moyenne P_aCO_2 . Le gradient alvéolo-capillaire tend à diminuer, et la pression partielle du CO_2 dans la veine pulmonaire tend à augmenter en se rapprochant de celle de l'artère afférente.

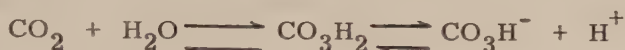
- en second lieu l'hypoxie. Elle est favorisée par l'hypoventilation, mais aussi par les troubles de la perméabilité alvéolo-capillaire. En effet, la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire est inférieure à celle du CO_2 ; un trouble léger de cette diffusion peut ne pas avoir de conséquences importantes sur la capnie alors que la saturation en oxygène sera diminuée.

L'hypoventilation alvéolaire a donc pour conséquence la création d'un syndrome hypercapnie-hypoxie, qui va à son tour entraîner d'importantes conséquences biologiques et hémodynamiques.

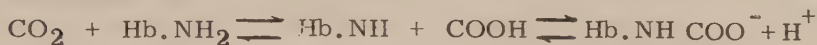
II - Les conséquences du syndrome hypercapnie-hypoxémie.

Les conséquences biologiques et hémodynamiques de ce syndrome hypercapnie-hypoxémie sont très importantes à connaître. L'acidose entraînée aura également des conséquences thérapeutiques.

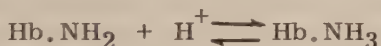
Sur le plan biologique, l'excès d'ions H^+ résulte de l'ionisation de l'acide carbonique formé grâce à l'action de l'anhydrase carbonique :



Les ions H^+ sont également libérés par la combinaison de CO_2 avec les fonctions amines de l'hémoglobine (carbamines):



1°) Ces ions H^+ sont tamponnés, dans une certaine mesure, grâce aux tampons sanguins et notamment l'hémoglobine par son noyau imidazole et par ses fonctions NH_2 :



Les échanges ioniques entre l'érythrocyte et le plasma aboutissent finalement à la pénétration d'ion Cl^- et d'eau; le volume de l'érythrocyte augmente ce qui contribue à augmenter l'hématocrite.

2°) Le pouvoir tampon sanguin est rapidement assisté d'une action rénale. Le rein élimine des ions H^+ , NH_4^+ et Cl^- et récupère des ions Na^+ , équilibrés par l'ion bicarbonate formé dans les cellules tubulaires. (augmentation de la réserve alcaline par alcalose métabolique compensatrice). Il en résulte une oligurie et une hypervolémie.

Si l'acidose respiratoire s'aggrave, le potassium intracellulaire est mobilisé dans les liquides extra-cellulaires pour jouer le même rôle que le cation Na^+ .

3°) Le myocarde souffre de l'excès d'ions H^+ et aussi de la baisse du potassium intracellulaire, qui modifie le gradient potassique K_1^+ / K_e^+ et, par suite, perturbe la repolarisation.

Cette souffrance myocardique, d'origine métabolique, entraîne une baisse du débit cardiaque qui aggrave encore l'hypoxie et l'hypercapnie tissulaires.

4°) L'hypoxie semble capable chez l'homme de déclencher au niveau des poumons une vaso-constriction, Von Euler avait mis cette vaso-constriction en évidence chez l'animal : réflexe " alvéolo-capillaire " (21), (27). L'hypercapnie, par action centrale cette fois, entraîne une vaso-constriction artérielle diffuse, exception faite pour la circulation cérébrale et pour les capillaires dilatés (21).

Ces troubles vaso-moteurs, associés à l'hypervolémie, augmentent la pression dans les cavités droites et favorisent l'hyposystolie droite.

5°) L'hypercrinie bronchique, conséquence de la vaso-dilatation capillaire, aggrave l'encombrement aérien,

6°) Enfin, il semble se produire parfois une discrète exsudation alvéolaire, due à l'hypertension de la circulation pulmonaire, et qui serait susceptible de perturber la diffusion alvéolo-capillaire (SADOUL P., (35) p. 270).

7°) Nous exposerons plus loin les conséquences de l'acidose et de l'hypoxie sur le système nerveux central,

EN RESUME : l'hypercapnie, l'acidose et l'hypoxie entraînent des troubles biologiques et circulatoires importants, principalement :

- l'hypervolémie avec augmentation de l'hématocrite et oligurie (avec parfois azotémie)
- la tendance à l'hyposystolie droite, avec baisse du débit cardiaque,
- l'hypercrinie bronchique,

Ces perturbations tendent à aggraver encore la détresse respiratoire dont elles sont la conséquence. Elles ne sont que très partiellement amorties par des processus autorégulateurs tels que les tampons sanguins, l'activité rénale, la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine qui maintient une S_aO_2 suffisante au-dessus d'une P_aO_2 de 80 mmHg,

III - Les régulations respiratoires, -

Un fait fondamental domine ce chapitre : les régulations respiratoires sont perturbées chez l'hypercapnique chronique. L'expérience montre que les réactions ventilatoires à l'inhalation de CO_2 et d'oxygène sont alors très différentes de celles du sujet sain; le CO_2 augmente bien moins la ventilation et l'oxygène la déprime sévèrement et de façon durable,

Nous sommes donc amenés à faire un rappel des mécanismes régulateurs nerveux et humoraux chez le sujet sain, avant

d'évoquer les théories expliquant les anomalies observées en pathologie.

A - Les mécanismes régulateurs normaux.

=====

Le système régulateur comporte des centres respiratoires de fonctionnement rythmique, influencés directement par l'état chimique du sang circulant et indirectement par des influx provenant de récepteurs périphériques. Les influx afférents et sont contrôlés par la substance réticulée, au sein de laquelle se trouvent les centres respiratoires.

1°) La substance réticulée -

a) Situation : Les formations réticulaires décrites anatomiquement par Lenhossek (1855), Deiters (1865) et histologiquement par Cajal (1911) ont été l'objet, depuis 1944, des explorations systématiques de Magoun, Rhines et Maruzzi. Ces formations s'étendent en hauteur depuis les noyaux sous thalamiques jusqu'à la décussation des faisceaux pyramidaux. Dans la région diencéphalique postérieure et sous-thalamique, elles sont en connexion avec le thalamus, le corps strié et les voies sensitives et motrices. Dans l'isthme de l'encéphale, elles occupent dans la calotte, la région située en avant et en dehors de la substance grise périaqueducule et limitée en avant par le Ruban de Reil et le noyau rouge. Dans la Protubérance, elles occupent la région médiane située en avant du plancher du 4° ventricule et entrent en connexion avec les noyaux moteurs et sensitifs des nerfs crâniens, avec les formations du système nerveux autonome qui y sont annexées, et encore avec les voies cérébelleuses. Dans la région ventrale et médiane du bulbe, les formations réticulées entrent toujours en connexion avec les grandes voies sensitives et motrices, avec les noyaux des IX°, X°, XI° et XII° paires crâniennes et leurs formations vago-sympathiques.

b) Fonctions principales : Placés en dérivation sur les trajets afférents et efférents et, au contact de formations neuro-végétatives et de centres régulateurs importants, les systèmes réticulés ont des fonctions multiples tantôt activatrices, tantôt inhibitrices.

$\propto$ = Le système activateur comporte un système descendant et un système ascendant.

Le système descendant agit sur les interneurons médullaires et amplifie le réflexe monosynaptique médullaire.

Le système activateur descendant (SAD) contribue à

augmenter le tonus des fuseaux sensitifs neuro-musculaires, en agissant sur le motoneurone γ , et il accroît ainsi le réflexe myotatique, ou réflexe d'augmentation du tonus provoqué par l'étirement passif du muscle par son tendon. Nous reviendrons plus loin sur le rôle des fuseaux dans la régulation nerveuse de la respiration.

Le système activateur ascendant (SAA) reçoit des fibres afférentes des voies sensitives, sensorielles et végétatives. Il émet des fibres efférentes vers le cortex, avec ou sans relai thalamique, et active ces éléments.

Ce système est régulé par l'action modératrice du cortex (Système cortical désactivateur descendant ou SCDD) selon un processus de feed back négatif.

β = Le système inhibiteur descendant (SID) reçoit des fibres afférentes d'une zone corticale inhibitrice qui serait mise en action elle-même par le SAA. D'autres afférences viennent du cervelet et du sinus carotidien.

Les fibres efférentes descendent dans les cordons antérieurs et latéraux de la moelle, et contrôlent le fonctionnement des interneurons médullaires dans le sens opposé du système activateur.

Ainsi le système activateur, influencé par les voies sensitives, sensorielles et végétatives, a-t-il une action facilitatrice médullaire régulée par un double système de rétroaction négative, à relai cortical : rétroaction sur le système activateur lui-même ou sur les étages médullaires directement.

c) Mise en jeu de l'activité réticulaire.

Le mécanisme est double : nerveux et humoral

α = Le mécanisme nerveux est assuré par les divers influx afférents, principalement ceux d'origine trigéminal et vestibulaire. La rétroaction corticale, citée plus haut, établit la régulation nécessaire.

β = Le mécanisme humoral comporte surtout l'adrénaline et le CO_2 qui sont des excitants.

Il existe des centres, dits adrénalino-sécréteurs, dont les principaux sont l'un bulbaire et l'autre hypothalamique. Ces centres, par l'intermédiaire du splanchnique, provoquent en effet une sécrétion médullo-surrénalienne. Ils sont excités indirectement par le système activateur ascendant (SAA), lui-même stimulé par l'adrénaline; ce cercle vicieux est régulé par la rétroaction négative des baro-récepteurs carotidiens qui inhibent le SAA.

La mono-amino-oxydase tissulaire joue également un rôle modérateur par oxydation de l'adrénaline.

La substance réticulée est ainsi en rapport avec de nombreux centres d'importance capitale.

- Les centres respiratoires, sur lesquels nous reviendrons.

- Le centre vagal cardio-inhibiteur (noyau dorsal du X), en connexion avec le centre vaso-moteur voisin, reçoit les influx transmis par les nerfs de Hering et de Cyon à partir des zones baro-sensibles et chémo-sensibles carotidienne et aortique. L'hypertension provoque ainsi une bradycardie et une vasodilatation. Les relations fonctionnelles entre le centre respiratoire et le centre vagal sont bien connues et l'arythmie respiratoire relève de cette association.

- Les centres hypothalamiques : le groupe des noyaux antérieurs, parasympathique. Le groupe latéral et médian, et le groupe postérieur, sympathique.

Ces noyaux reçoivent des afférences du cortex, du corps strié et du thalamus, et ils émettent des efférences vers l'hypophyse d'une part, le bulbe et la moelle d'autre part.

Ces centres interviennent notamment dans les métabolismes, (eau et électrolytes entre autres) dans la thermorégulation, dans l'équilibre vago-sympathique, et dans la régulation du sommeil.

EN RESUME : La formation réticulée s'étend de l'hypothalamus à la partie supérieure de la moelle. Elle a un rôle direct facilitateur des réflexes médullaires et du réflexe myotatique et un rôle modificateur des afférences sensorielles, sensibles et neuro-végétatives. Cette action se complète d'une stimulation du cortex qui à son tour, par une rétroaction négative, agit sur un système réticulé antagoniste, inhibiteur.

Ainsi régulée; la formation réticulée, par son action modificatrice des influx afférents et efférents, est à même de jouer un rôle capital :

- dans le tonus des divers réflexes
- dans le fonctionnement, non seulement des centres respiratoires et du centre vagal cardio-inhibiteur, mais aussi des centres régulateurs de l'équilibre thermique, hydroélectrolytique, vaso-moteur, vago-sympathique et adrénalinosécréteur.

2°) Les centres respiratoires -

Chaque mouvement inspiratoire suppose la coordina-

tion des décharges d'influx le long de nombreux nerfs : facial, pneumogastrique, phrénique, muscles du cou, du thorax, de l'abdomen. Ces nerfs ont leurs neurones situés à des niveaux très divers du névraxe.

Au repos, l'expiration se fait passivement, après inhibition du processus inspiratoire. Seule l'expiration forcée est active.

a) Structure : Les centres respiratoires sont formés de groupes de neurones spécialisés de fonctionnement rythmique qui contrôlent l'activité et la coordination des neurones moteurs respiratoires. Ces centres sont eux-mêmes influencés par de nombreux influx afférents. Ils possèdent une chémo-sensibilité directe.

Selon Pitts, il faut distinguer, de chaque côté de la ligne médiane :

α / Dans la protubérance le centre pneumotaxique

β / Dans le bulbe, deux centres sont en connexion étroite : un centre inspiratoire, plus bas situé et plus antérieur que le centre expiratoire. Ces centres stimulent respectivement les motoneurones médullaires inspireurs et expirateurs. Le centre expiratoire est en connexion avec le Noyau Solitaire ou noyau sensitif du vague.

b) Fonctionnement propre des centres respiratoires / et réflexes régulateurs d'origine thoracique.

α / Selon Pitts on distingue :

- une activité propre automatique des centres
- un système inhibiteur vagal et un système inhibiteur protubérantiel dit " centre pneumotaxique ",
- d'autres systèmes inhibiteurs ou excitateurs par mise en jeu d'influx afférents divers.

β / Le centre expiratoire et le centre inspiratoire s'inhibent mutuellement.

L'excitation du centre inspiratoire inhibe le centre expiratoire.

Le centre pneumotaxique, à fonctionnement périodique, inhibe périodiquement le centre inspiratoire et stimule éventuellement le centre expiratoire seulement dans le cas d'une ventilation forcée.

Une section séparant les centres bulbaires des centres pneumotaxiques provoque l'apnée en inspiration.

8/ Les allérences vagales provenant des mécano-récepteurs thoraciques ont été depuis longtemps étudiées. Elles jouent un rôle important dans la régulation de la fréquence et de l'amplitude ventilatoires.

Hering et Breuer, en 1868, décrivirent deux réflexes régulateurs à point de départ pulmonaire viscéral et à cheminement vagal. Si on insuffle de l'air dans un poumon à la fin d'une inspiration normale on provoque une apnée de plusieurs secondes. Si l'on exsuffle un peu d'air trachéal à la fin d'une expiration normale, on observe une inspiration immédiate. La formule suivante résume les deux réflexes : " l'inspiration inhibe l'inspiration, l'expiration appelle l'inspiration ". Le premier réflexe aboutit d'ailleurs à une expiration, phénomène passif, dès lors que l'inspiration est inhibée.

Si le rôle du réflexe d'inflation semble important dans la régulation de l'amplitude et de la fréquence ventilatoires, il faut néanmoins noter que son importance reste discutée chez l'homme et que par ailleurs on connaît mal le rôle du réflexe de déflation. *

On ne connaît pas le rôle du "réflexe paradoxal" décrit par Head en 1889, obtenu par blocage par le froid des fibres du X responsables du réflexe d'Hering-Breuer. On observe dans ces conditions que l'inflation au contraire déclenche une inspiration.

On ignore les rôles respectifs des deux réflexes d'inflation; celui d'inhibition est simplement prédominant chez l'animal intact.

P. Arnould a montré expérimentalement que les réflexes d'Héring-Breuer, notamment le réflexe de déflation, persistent pendant l'apnée toxique due à des anesthésiques centraux, pourvu qu'il n'y ait pas d'hypocapnie, ni d'hypoxie trop prononcée.

EN RESUME, selon Pitts et Magoun, un groupe neuronal à fonctionnement rythmique existe dans la protubérance de chaque côté de la ligne médiane. Ce centre pneumotaxique inhibe périodiquement le centre inspiratoire et, dans la ventilation forcée, stimule périodiquement le centre expiratoire.

Des récepteurs de tension, situés dans le poumon, envoient des influx vagues inhibiteurs de l'inspiration, à la fin de l'inspiration, et stimulants du centre inspiratoire à la fin de l'expiration.

NOTE : Peut-être intervient-il dans le maintien de la position de repos thoracique et de la ligne de base du spiogramme.

Il est naturel d'accorder à ces réflexes d'Hering-Breuer un rôle majeur dans la régulation de la fréquence et de l'amplitude ventilatoires, rôle surtout attribué au réflexe de distension.

Cependant, d'autres réflexes, d'action inconnue, interviennent probablement.

Il existe également des mécanorécepteurs au niveau de la musculature respiratoire (28) qui complèteraient le rôle des réflexes vagues notamment dans l'adaptation de l'amplitude et de la fréquence aux conditions mécaniques ventilatoires pour une dépense d'énergie minimale.

On conçoit la possibilité qu'un analeptique central agisse différemment, selon chaque condition ventilatoire, sur les régulations du rythme, de la fréquence et même de la position de repos ventilatoire (capacité résiduelle fonctionnelle), dès lors qu'il modifie non seulement les tonus des centres et leurs interactions, mais surtout le fonctionnement des formations réticulées modificatrices du tonus des mécanorécepteurs (notamment fusoriaux) aussi bien que des influx afférents et efférents.

3°) Actions régulatrices ou modificatrices nerveuses d'origine extra-thoracique

a) Le cortex cérébral peut évidemment imposer aux centres respiratoires un fonctionnement déterminé. Le néo-cortex en outre, a un effet stimulant sur les fuseaux neuromusculaires (voie motrice); le réflexe myotatique est augmenté et le mouvement accroît davantage la ventilation lorsque le sujet serre les poings (Paillard 1955).

b) Les fuseaux neuromusculaires (11) jouent le rôle de mécanorécepteurs : la mobilisation passive ou le massage d'un groupe musculaire, chez l'homme, stimule la ventilation, bien que les conditions métaboliques restent basales (Harrison 1932). Prolongée suffisamment l'expérience aboutit à une hypocapnie inhibitrice qui compense l'effet des réflexes proprioceptifs ainsi mis en action.

Les récepteurs tendineux et articulaires de Golgi interviennent de même.

Nous avons vu plus haut le rôle que semblent jouer les mécanorécepteurs musculaires thoraciques. La stimulation électrique de la substance réticulée intensifie la ventilation et le réflexe myotatique par l'intermédiaire des motoneurones.

c) Les afférences sensorielles et sensibles viscérales, cutanées muqueuses, ont une action bien connue sur les centres respiratoires. Pour les muqueuses respiratoires, la voie afférente

vagale, inhibitrice : par exemple, l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur provoque une inhibition inspiratoire puis une expiration forcée. La muqueuse pituitaire (V) émet des influx inhibiteurs (étternuements). Dans certains cas, la toux suit l'inhibition de la respiration lors de l'excitation de la muqueuse respiratoire (X). Les relations intercentrales (toux X, déglutition IX, centre cardio-inhibiteur X,) complètent l'action de ces influx afférents.

Il s'agit ici de modifications généralement passagères du fonctionnement des centres et non de régulations à proprement parler.

d) Les zones barosensibles sinocarotidienne et aortique dont les influx afférents sont transmis par les nerfs de Hering (IX) et Cyon (X), agissent non seulement sur le coeur et les vaisseaux (bradycardie et vasodilatation provoquées par l'hypertension), mais aussi sur les centres respiratoires. Chez le chien, l'élévation tensionnelle brusque provoque une apnée transitoire, qu'elle soit due ou non à l'injection d'adrénaline. L'hypotension, par contre, provoque de la tachypnée.

La tachycardie provoquée par l'augmentation de pression dans l'oreillette droite (réflexe de Bainbridge) entraîne un certain degré d'hyperventilation.

EN RESUME, Le fonctionnement des centres respiratoires est influencé par l'activité corticale

- par l'état de tension musculaire
- par diverses afférences sensitives et sensorielles
- par les influx venus des barorécepteurs artériels

Dans certains cas, il peut s'agir d'influences régulatrices (tension musculaire thoracique, barorécepteurs).

Dans d'autres cas, il ne s'agit que de modifications généralement brusques et passagères (inhibitions, toux) sans caractère régulateur.

4°) Les régulations chimiques de la ventilation -

Quatre éléments humoraux interviennent principalement l'ion H^+ , CO_2 , O_2 , et l'adrénaline. Cette dernière n'intervient que dans des circonstances particulières et nous n'en parlerons pas.

a) CO_2 .

En 1905, Haldane et Priesley montrèrent l'extrême sensibilité ventilatoire à l'inhalation de CO_2 . L'inhalation

d'un mélange gazeux contenant 5% de CO_2 dans de l'air augmente la ventilation de 187% en moyenne (Fishman). Jusqu'à la concentration de 9%, le CO_2 est donc un stimulant respiratoire très puissant. Au-delà de 10%, ce gaz a un effet inverse (narcose).

En fait, mesurer une action centrale respiratoire d'après la ventilation, revient à estimer, d'après son terme final, l'action du terme initial de la chaîne : centres respiratoires, voies nerveuses, muscles, thorax, ventilation.

L'étude des termes intermédiaires est cependant difficile.

L'étude directe, fort délicate, des potentiels d'action des centres respiratoires est irréalisable chez l'homme.

Le fonctionnement du maillon suivant, celui des voies nerveuses, est difficile à explorer, par l'électrophrénogramme entre autres.

A l'échelon de l'activité musculaire, trois possibilités : la mesure du travail ventilatoire, par enregistrement des boucles pression/volume, se heurte aux difficultés de la prise de pression oesophagienne; la mesure de l'extraconsommation d' O_2 due à une hyperventilation rencontre des difficultés inhérentes aux faibles consommations à mesurer; enfin, l'étude des courants d'action des muscles intercostaux ou du diaphragme est rendue délicate par les interférences des courants d'action du coeur.

Ainsi, depuis près de soixante années, de nombreux travaux ont-ils essayé de déterminer la sensibilité au CO_2 des centres respiratoires d'après le résultat final de cette activité : la ventilation à la bouche. P. Dejours rappelle que d'ailleurs, la relation ventilation/ $\text{P}_a \text{CO}_2$ n'est pas linéaire et qu'il faut en réalité mesurer la pente de la courbe de proche en proche, tous les 1 à 2 mmHg, cette pente traduisant la sensibilité ventilatoire en chaque point défini. Ces mesures ne sont pas réalisables en pratique.

- " Ces observations démontrent que la pression alvéolaire de CO_2 et ses variations physiologiques jouent un rôle dans la régulation respiratoire". (Dejours P.). Pour connaître l'importance de ce rôle, il faudrait, en chaque point de la courbe évoquée plus haut, ramener subitement la $\text{P}_a \text{CO}_2$ à sa valeur normale et supprimer ainsi le stimulus CO_2 . Toutes ces difficultés font que P. Dejours conclut :

" Par conséquent, à l'heure actuelle, nous ne savons pas complètement quel est le rôle du CO_2 dans le contrôle de la respiration".

- Les centres respiratoires sont directement sensibles à la Pa CO_2 du sang qui les perfuse. Par ailleurs, comme C. Heymans l'avait montré, en perfusant les sinus carotidiens

avec du sang hypercapnique, les chémorécepteurs sinocarotidiens et aortiques sont sensibles au CO_2 . On a montré depuis, que ces récepteurs émettent des potentiels d'action à partir d'une $\text{P}_a \text{CO}_2$ de 30 mmHg et qu'ensuite ces potentiels d'action sont d'autant plus fréquents que la $\text{P}_a \text{CO}_2$ est plus élevée.

EN RESUME, le CO_2 a un rôle stimulant de la ventilation, par action centrale directe et à un degré moindre, par action sur les chémorécepteurs. Les difficultés d'étude expérimentale font que l'importance de ce rôle dans la régulation respiratoire n'est pas parfaitement connu.

b) H^+

L'ion H^+ a un effet stimulant sur la ventilation et, comme le CO_2 , il agit principalement par voie directe et, à un degré moindre, par la voie réflexe des chémorécepteurs artériels.

Cette action est indépendante de celle du CO_2 . On peut expérimentalement faire varier séparément le pH et la $\text{P}_a \text{CO}_2$ soit en faisant inhaler du CO_2 tout en injectant du bicarbonate de sodium pour maintenir le pH, soit en injectant un acide pendant l'inhalation d'un mélange dosé en CO_2 de façon à maintenir constante la $\text{P}_a \text{CO}_2$ malgré l'hyperventilation ainsi déclenchée.

Ainsi au même pH de 7,30, en acidose métabolique on obtient une ventilation de 11 à 12 l/min., alors qu'en acidose respiratoire on constate une ventilation de 40 l/min. Dans l'acidose métabolique, le CO_2 total est diminué : son action se retranche de celle de l'ion H^+ . Dans l'acidose respiratoire le CO_2 total est augmenté : son effet s'ajoute, au contraire, à celui de H^+ .

L'analyse des faits observés pendant l'effort intense avec lactacidémie et pyruvicémie, a confirmé par ailleurs (11) l'indépendance d'action de H^+ et de CO_2 . Les actions de H^+ et de CO_2 semblent additives (Loeschcke; Lambertsen; Honda).

c) O_2

Le stimulus oxygène agit sur les chémorécepteurs exclusivement. La baisse de $\text{P}_a \text{O}_2$ au-dessous d'un seuil, mal précisé, mais supérieur à 100 mmHg, met en action ces récepteurs, comme en témoignent les courants d'action.

Ce stimulus est supprimé par une, deux ou trois inhalations d' O_2 pur et, environ 10 secondes après ces inhalations, la baisse de la ventilation, intervenue avant tout bouleversement métabolique possible, traduit le pourcentage de ventilation dû à l'action du stimulus oxygène. Ce stimulus, au repos, est responsable de 10 à 15% de la ventilation.

En pratique cependant, chez l'homme sain, l'inhalation d'oxygène pur ne déprime que temporairement la ventilation puisque, ce faisant, elle augmente la $P_a\text{CO}_2$ qui compense très rapidement la suppression du stimulus oxygène.

L'action sur le débit cardiaque et la pression pulmonaire est peu appréciable.

Il semble que les actions d' O_2 , d'une part, et de CO_2 ou de H^+ , d'autre part, soient multiplicatives.

EN RESUME, l'hypoxie au-dessous d'une $P_a\text{O}_2$ de 100 mmHg constitue un stimulus qui, par l'intermédiaire des chémorécepteurs, semble responsable de 10 à 15% de la ventilation au repos.

La dépression ventilatoire obtenue est compensée, en trois minutes environ, par l'hypercapnie consécutive.

B - Les mécanismes régulateurs chez l'hypercapnique chronique, en état de décompensation respiratoire grave.

1°) Anomalies des sensibilités à l'oxygène et au CO_2 .

a) Sensibilité au CO_2 .

L'expérience montre que l'inhalation d'un mélange enrichi en CO_2 (1%, 3%, 5%) provoque une augmentation ventilatoire bien moindre chez l'emphysémateux.

Selon Fishman, l'inhalation d'un mélange à 5% de CO_2 dans l'air provoque une hyperventilation de 187% chez le sujet sain, au lieu de 146% chez l'emphysémateux sans rétention de CO_2 , et 58% chez l'emphysémateux avec rétention de CO_2 .

L'augmentation de la ventilation alvéolaire au m2 est moindre chez l'emphysémateux.

b) Sensibilité à l'oxygène.

L'inhalation d'oxygène pur provoque chez les emphysemateux hypercapniques une dépression ventilatoire sévère, portant surtout sur le volume courant. Contrairement à ce qui se passe chez le sujet normal, la consommation d' O_2 augmente alors considérablement tandis que se réparent les hypoxies, sanguines d'abord, puis tissulaires. Ensuite la consommation d'oxygène redevient normale, conforme au niveau métabolique.

Dans le sang, la $P_a\text{CO}_2$ s'accroît et l'acidose respiratoire s'aggrave, mais elle est compensée par une alcalose métabolique d'origine rénale.

La formule d'Hasselbach et Henderson

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{(\text{CO}_3 \text{ H Na})}{\text{CO}_3 \text{ H}_2}$$

montre que le pH ne varie pas tant que le rein accroît la réserve alcaline $\text{CO}_3 \text{ H Na}$ parallèlement à l'augmentation de l'acide $\text{CO}_3 \text{ H}_2$.

Lorsque cette compensation est dépassée, le pH baisse. Le coma finit par s'établir.

L'inhalation d'oxygène, chez ces malades, n'abaisse pas toujours sensiblement la pression artérielle pulmonaire, accrue par l'hypercapnie croissante = 4 fois chez 9 patients pour A. de Coster et H. Denolin.

2°) Théories tendant à expliquer les anomalies observées.

Les faits observés ont suggéré la théorie selon laquelle il existait une baisse de la sensibilité des centres respiratoires pour le CO_2 et une augmentation de la sensibilité des chémorécepteurs pour l'oxygène.

Le coma serait dû à une véritable narcose au CO_2 : en fait, cette "narcose" ne se produit que pour des fractions alvéolaires de CO_2 , de l'ordre de 10%, qui ne sont pas régulièrement atteintes chez ces malades graves. On a évoqué le rôle de l'élévation brutale de la P_aCO_2 , plus dangereuse que le chiffre absolu en lui-même.

On a évoqué enfin les troubles circulatoires cérébraux dus à l'hypercapnie qui provoque une vaso-dilatation avec stase papillaire et augmentation de la pression du liquide céphalorachidien.

Cette théorie de la variation de la sensibilité des centres respiratoires ne cadre cependant pas avec certains faits expérimentaux. (39)

Comme nous le rappelons plus haut, il est difficile d'apprécier quantitativement la réponse centrale à un stimulus d'après des mesures ventilatoires. Entre les centres et leur effet final, la ventilation, s'échelonnent de nombreux intermédiaires dont le plus important est le travail nécessité pour vaincre les résistances ventilatoires. A. Cournand a insisté sur ce point aux Entretiens de Physiopathologie Respiratoire de Nancy en 1958 : pour une certaine activité, les centres respiratoires commandent non pas une ventilation donnée, mais un certain travail musculaire. L'extra-consommation d'oxygène, due à ce travail, lors d'une hyperventilation déclenchée par une P_aCO_2 donnée, est comparable chez le sujet sain et chez l'emphysémateux (A.

Cournand).

La réponse au CO_2 chez ces sujets est d'ailleurs améliorée après bronchodilatateurs (P. Sadoul).

Il serait possible d'envisager, non une simple dépression globale des centres, mais un trouble profond de leur régulation modifiant le niveau des réglages de leurs diverses sensibilités pour chacun des influx afférents qui les mettent normalement en action.

EN RESUME, l'action dépressive de l'oxygène sur la ventilation et la diminution de l'action excitante du CO_2 ont depuis longtemps fait évoquer l'hypothèse d'une dépression des centres respiratoires, moins sensibles au stimulus CO_2 et maintenus en activité par le stimulus O_2 .

Des faits expérimentaux montrent que le mécanisme physiopathologique est plus complexe et montrent l'importance de l'augmentation des résistances thoracopulmonaires dans la réponse ventilatoire.

Il reste cependant logique, lorsque ces résistances sont accessibles à la thérapeutique (encombrement bronchique) d'employer des analeptiques centraux susceptibles d'augmenter l'effet des stimuli et de compenser l'effet dépresseur de l'oxygénothérapie. Dans les cas sévères, cependant, une assistance ventilatoire mécanique reste irremplaçable.

- CHAPITRE II -

PHARMACOLOGIE DU MICORENE

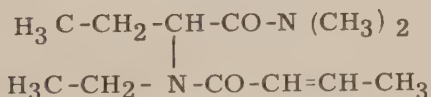
=====

Le centre respiratoire bulbaire est fréquemment déprimé au cours de traumatismes, d'intoxications par les barbituriques (volontaires en vue de suicide, médicamenteuse lors de l'anesthésie générale), par le gaz carbonique, etc... Chez les malades atteints de pneumopathie chronique (emphysème, sclérose pulmonaire etc...) on note, comme on l'a vu au chapitre précédent, une diminution de la réaction ventilatoire au CO₂ et une dépression à l'inhalation d'oxygène.

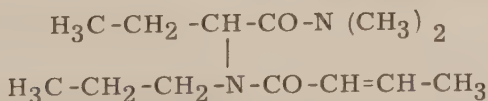
Dans tous ces cas, on a toujours essayé de stimuler le centre respiratoire. Pour ce faire, les médecins avaient en leur possession des stimulants tels que la nicéthamide, le pentétilazol ou la lobéline qui, assez souvent, ne s'avéraient pas assez puissants, aux doses non convulsivantes, pour récupérer l'activité du centre respiratoire. C'est ainsi que les physiologistes, les anesthésistes, puis les pneumologues ont été amenés à expérimenter le G 5668 ou Micorène, dont l'action est plus importante avec une marge d'utilisation thérapeutique plus grande.

Les caractères physico-chimiques du Micorène ont fait l'objet de nombreuses études. Il est composé à parties égales de deux produits chimiquement voisins :

La diméthylamide de l'acide N-crotonyl- α -éthylaminobutyrique



et la diméthylamide de l'acide N-crotonyl- α -propylamino-butyrique



Ce mélange est soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther. Il est présenté sous plusieurs formes :

- ampoules injectables de 1,5 ml dosées à 225mg
- pour la voie orale, une solution à 15%
dont 40 gouttes = 1ml = 150mg

Si l'on se réfère aux différentes expérimentations du produit en vue d'en déduire les propriétés pharmacologiques, on s'aperçoit que l'action du G 5668 est extrêmement complexe, ce qui est à prévoir pour un stimulant du système nerveux central, étant donné la grande diversité des centres contenus dans la substance réticulée.

Dans un premier temps nous passerons en revue les différentes actions du produit chez l'animal, puis chez l'homme, les classant en principales et accessoires, n'ayant aucune valeur utilisable en thérapeutique. Puis nous comparerons les résultats obtenus avec ceux de la nicéthamide. Enfin nous essayerons d'en tirer des conclusions thérapeutiques.

I - Etudes expérimentales chez l'animal -

Presque toutes ont été faites chez l'animal anesthésié. (34, 46, 50, 56, 58, 59). Les résultats obtenus par les différents auteurs sont comparables et peuvent être ainsi résumés :

A - Action sur la respiration

L'administration de Micorène par voie parentérale (IV le plus souvent, parfois intra-péritonéale ou intra-duodénale) donne des résultats variables dans l'amplitude mais non dans la forme. L'enregistrement des volumes respiratoires avant et après une injection de Micorène montre que celui-ci augmente nettement l'amplitude (déjà visible à la simple inspection de l'animal) et un peu moins la fréquence.

Pour de petites doses, l'action du produit est fugace. Plus la dose est forte, plus la réponse est importante et durable.

L'expérimentation chez l'animal anesthésié, si elle montre l'effet analeptique respiratoire du produit, montre également l'antagonisme puissant du Micorène vis à vis des dépresseurs du centre respiratoire bulbaire (morphine, barbituriques, etc...). Cette action a été particulièrement bien étudiée par certains auteurs (46, 50, 56, 58).

Cette action stimulatrice sur le centre respiratoire bulbaire est de loin la plus importante.

B - L'action générale sur le système nerveux central -

L'injection de doses fortes provoque, comme chez l'homme, (voir chapitre suivant), des réactions allant de la simple augmentation de l'excitabilité aux crises convulsives, avec crises toni-cloniques importantes conduisant parfois à la mort. Ces troubles sont d'autant plus intenses que la dose injectée est plus forte et que l'injection est plus rapide.

La toxicité et la DL 50 du Micorène ont été étudiées par Domenjoz chez le lapin (50). Les résultats sont notés dans le tableau ci-dessous où l'auteur compare au Micorène, la nicéthamide et le pentétrazol :

	Micorène mg/kg	Nicéthamide mg/kg	Pentétrazol mg/kg
Dose efficace minima :	3 à 5	1,5 à 2	15
Effet respirat. max. :	10 à 30	5 à 15	25 à 40
Seuil convulsif :	100	17,5	80
DL 50 :	250	80	198

Ce tableau montre que le Micorène a, contrairement à la nicéthamide et au pentétrazol, une grande marge entre l'effet respiratoire maximum et la DL 50. Le rapport est de 1/8 pour le Micorène contre 1/5 pour la nicéthamide et le pentétrazol. De même le rapport entre la dose à effet respiratoire maximum et le seuil convulsif est en faveur du Micorène.

O. Steinhardt (59) compare également les doses toxiques pour le rat par voie IV entre les différents analeptiques :

Micorène	525 mg / kg	-	nicéthamide	200 mg / kg
Pentétrazol	60 mg / kg	-	lobéline	17,5 mg / kg

Là, encore, la grande marge existant entre la dose efficace et la dose toxique, montre la grande maniabilité du produit.

C - Actions accessoires -

Les différents auteurs ont également étudié l'action du Micorène sur :

1°) Le système circulatoire :

Aucune action spécifique

a) L'action du Micorène sur l'oreille isolée de lapin a été étudiée

par Domenjoz (50) et par Nuki (58). Les résultats obtenus sont complètement opposés.

Pour Nuki, on observe une action vasoconstrictive puissante de l'ordre de 50% par l'injection de 0, 10 cm³ (soit 15 mg).

Pour Domenjoz les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

1 mg	1/3000	sans réaction
10 mg	1/300	petite dilatation avec flux augmenté de 15%
50 mg	1/60	dilatation avec flux augmenté de 25 à 40%
100 mg	1/30	augmentation du flux de 40%

Cette action vasodilatatrice serait réversible et reproductible.

Une vasodilatation périphérique est également signalée par Bouyard et J. du Cailar (46) chez le chien anesthésié : augmentation du volume splénique et du volume rénal, après injection de 20-40 mg/kg du produit.

b) Sur le coeur isolé de lapin (50) ou de chat (58) préparé suivant la méthode de Langendorf, on enregistre une petite dilatation avec augmentation du flux dans la coronaire pour des concentrations comprises entre 1/200^e et 1/1000^e. Pour des doses plus fortes, cette augmentation du flux s'accompagne d'une légère inhibition des mouvements cardiaques.

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus par Domenjoz, sur le flux dans la coronaire et la fréquence des battements cardiaques :

Nombre d'essais	Concentration	Variation		Durée
		flux	fréquence	
3	1/10.000	0	0	0
4	1/ 1.000	+21	0	2
5	1/ 200	+24	-3	3

c) D'autres phénomènes peuvent être encore cités :

Pour Domenjoz il n'y aurait, aucune action sur les muscles lisses (50) (ce même auteur signale pourtant une action légère

sur les vaisseaux).

Action dépressive à la dose (énorme) de 250mg/kg sur la transmission neuro-musculaire de *Bufo arenarum* (Izquierdo et Staritta)

"aucun effet dépresseur sur la préparation sciatique-gastrocnémien du chien ou du lapin pour des doses de 40 à 60 mg/kg IV et jusqu'à 200 mg/kg IV en 4 administrations chez le lapin. A partir de 80 à 100 mg/kg le G 5668 entraîne l'apparition de trémulations musculaires". (47)

Effet vasodilatateur sur l'artère pulmonaire comparable à celui sur l'artère coronaire (58).

Action stimulante transitoire sur un segment d'intestin de lapin isolé (muscles lisses) (58).

d) L'action du Micorène sur le pouls et la tension artérielle a été également recherchée. Les résultats obtenus prouvent que cette action n'est ni spécifique, ni constante et très variable d'un sujet à l'autre.

Nuki chez le lapin a utilisé des doses variant entre 1, 5 et 15 mg/kg.

Domenjoz chez le chat entre 10-30 mg/kg

Leimdorfer chez le chien 60 mg/kg

Bouyard " " " " 20-30 mg/kg

On peut résumer les différents résultats en disant que le Micorène a une action faiblement hypotensive en moyenne associée à une action inhibitrice sur la fréquence cardiaque.

Parallèlement au décalage hypotensif, Bouyard note une augmentation du volume splénique et du volume rénal.

EN RESUME, l'expérimentation du Micorène chez l'animal, montre que cette drogue a une action spécifique stimulante sur la respiration, ainsi qu'une action antagoniste puissante vis à vis des dépresseurs du centre respiratoire bulbaire. Les autres actions sont si peu importantes, quand elles existent (aux doses thérapeutiques) qu'elles ne méritent pas qu'on s'y attarde en espérant des vertus thérapeutiques, et n'ont été citées qu'à titre indicatif.

II - Action chez l'homme -

Les phénomènes enregistrés chez l'homme à suite d'injection ou d'ingestion de Micorène sont comparables à ceux

notés chez l'animal.

A - Action générale -

Les effets secondaires ressentis sont de courte durée et peuvent être ainsi résumés (34) (46) :

- phénomènes moteurs : secousses musculaires, trémulations.
- phénomènes sensitifs : paresthésies, fourmillements au niveau des doigts, prurit.
- phénomènes sensoriels : bourdonnements d'oreille, nausée, goût métallique dans la bouche, toux, éternuement.

Dès l'inspection on note une augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires.

B - Action sur la respiration, (43), (45), (46), (47), (48), (49), (53), (55), (57).

Chez le sujet sain, comme chez le sujet pathologique, l'injection de Micorène entraîne une hyperventilation nette (avec 2 cm³ en IV, augmentation de la ventilation minute de + 51,8% pour Leitzke).

Les résultats obtenus après l'ingestion, à la dose de 3 perles de Micorène, sont semblables (47).

La consommation d'oxygène est sensiblement augmentée (+2% pour Conne); le quotient respiratoire également (+ 16%).

La fréquence respiratoire est diversement modifiée : 2 cas sur 17 (55), +3,6% (57).

La réponse ventilatoire est de courte durée. Elle débute assez rapidement (2-3 minutes) et atteint son maximum vers la cinquième minute. Dès lors elle décroît progressivement pour s'éteindre au bout d'une demi-heure en moyenne.

C - Action sur les gaz du sang : (49), (53), (54),

Une hyperventilation provoque chez le sujet sain une baisse de la P_aCO₂ avec augmentation du pH et de la saturation de l'oxyhémoglobine.

Les résultats obtenus après injection de Micorène, soit sous forme d'intraveineuse unique, soit sous forme de perfusion, sont comparables à ceux obtenus par une hyperventilation volontaire.

Nous verrons au chapitre IV les résultats de notre expérimentation personnelle.

Les études précédentes donnaient les mêmes résultats.

L'élimination du CO_2 est augmentée (+18% pour Conne) ce qui entraîne une baisse de CO_2 total, exprimé en volumes pour cent, et de la PaCO_2 .

Cette action particulièrement nette et efficace du Micorène, a fait utiliser ce produit chez les hypercapniques chroniques.

D - Action antagoniste vis à vis des dépresseurs -

Ce fut pendant longtemps la seule utilisation thérapeutique du Micorène. La lenteur du réveil et de la réapparition des réflexes, après anesthésie générale en particulier, a conduit les spécialistes à utiliser les analeptiques.

L'action fut remarquable. Les réflexes cornéen, oro-pharagien et somatique réapparaissent plus vite (44).

L'amplitude respiratoire revient, elle aussi très vite à la normale.

Certains anesthésistes ont même utilisé le Micorène comme test de décurarisation : si la réponse à l'excitation provoquée par l'injection de Micorène était négative, cela prouvait que le malade était toujours sous curare.

Tout ceci peut également s'appliquer aux intoxications accidentelles ou provoquées par l'oxyde de carbone ou les barbituriques.

E - Action sur le système cardio-vasculaire.

Comme chez l'animal cette action n'a rien de spécifique. Les modifications du pouls et de la tension artérielle, quand elles existent, sont variables suivant les sujets à des doses semblables. Benszt note une augmentation de la circulation périphérique, du débit minute et du débit de l'ondée ventriculaire, et une diminution du temps de chasse et du temps de contraction.

III - Action comparée avec les autres analeptiques -

Cette comparaison a été souvent faite. Nous avons vu plus haut combien la marge d'utilisation thérapeutique du Micorène était supérieure à celles des autres analeptiques.

La nicéthamide, en particulier, a surtout une action cardiovasculaire très nette, et depuis longtemps connue. Son effet bathmotrope positif est fort utilisé en thérapeutique. Il s'y ajoute une augmentation légère de la tension artérielle. Mise à part cette action cardique, les autres propriétés de ce corps sont comparables à celles du Micorène, mais elles sont moins intenses, pour des doses beaucoup plus toxiques.

EN RESUME, les propriétés pharmacologiques du G 5668 ou Micorène, nous laissent entrevoir ses utilisations thérapeutiques chez nos insuffisants respiratoires dont :

- il baissera l'hypercapnie
- il améliorera la condition ventilatoire

Il permettra aussi d'éviter la dépression respiratoire provoquée par l'inhalation d'oxygène.

Tout ceci à condition qu'il soit employé chez des malades remplissant certaines conditions que nous énumérerons plus tard.

oOo

- CHAPITRE III -

REACTIONS VENTILATOIRES APRES INJECTION

INTRA-VEINEUSE DE G 5668 *

I - Technique -

La ventilation de repos et les divers volumes, y compris le volume résiduel, ont été mesurés avant et après une injection intra-veineuse de G 5668. 32 mesures ont été ainsi pratiquées.

L'étude concerne 25 sujets parmi lesquels 10 n'ont pas d'altération spirométrique et peuvent être considérés comme "normaux", et 15 autres présentent, à divers degrés, des modifications spirométriques correspondant à un emphysème : (27).

- capacité vitale souvent diminuée.
- ralentissement expiratoire tel que VEMS/CV est diminué nettement et s'échelonne entre 25% et 60%.
- VEMS diminué en valeur absolue, n'atteignant 2.000 ml que chez 2 sujets sur 15, inférieur à 1.500 ml chez 10 malades (inférieur à 1.000 ml chez 7 d'entre eux).
- volume résiduel augmenté, dépassant 2.000 ml chez 6 patients, dépassant 1.500 ml chez 7 autres.
- rapport VR/CT augmenté :
 - 28% dans un cas sur 15 (ce cas a été néanmoins classé parmi les emphysémateux en raison d'une réduction du VEMS, tel que $VEMS/CV = 56\%$);
 - entre 30 et 39% dans 8 cas / 15;
 - entre 40 et 49% dans 2 cas / 15;
 - entre 50 et 59% dans 1 cas / 15;
 - à 60% ou plus dans 3 cas / 15.

Le G 5668 est injecté lentement dans la veine, soit à la dose de 225 mg injectés en 1' 30" soit 450 mg injectés en 3'.

* Diméthylamide de l'acide N crotonyl éthylamino butyrique et de l'acide N crotonyl propylaminobutyrique ou Micorène R.

II - Erreurs expérimentales -

a) Erreur sur les volumes disponibles.

Cette erreur est réduite si les mesures de CV et de VEMS sont effectuées le même jour, par un opérateur entraîné, et si l'on ne prend en considération que le chiffre maximal d'au moins 6 essais avant et 3 essais après l'injection de G 5668.

Il semble raisonnable, dans ces conditions, de considérer que les chiffres sont significativement différents lorsqu'ils présentent un écart d'au moins 10% de la CV et du VEMS : il s'agit là d'une limite généralement admise.

b) Erreur dans la mesure du VR.

Cette erreur peut être estimée d'après 17 doubles mesures effectuées au cours de ce travail, avant une épreuve au G 5668. Nous y avons ajouté 55 doubles mesures, choisies au hasard parmi celles effectuées entre février 1960 et juin 1961, soit pendant la période où nous avons fait nos épreuves au G 5668. Notre matériel a été révisé deux fois (*) pendant ce laps de temps, et la précision des mesures a donc pu varier; l'échantillon de 72 doubles mesures permet donc d'estimer l'erreur expérimentale moyenne pour la période considérée.

L'erreur entre 2 mesures faites dans la même 1/2 journée est exprimée en pourcentage de la moyenne des 2 mesures :

$$E = \frac{M1 - M2}{\frac{M1 + M2}{2}} \times 100$$

M1 et M2 étant les 2 mesures effectuées.

Dans ces conditions, pour 72 mesures, nous trouvons : pour la capacité Résiduelle Fonctionnelle :

Erreur moyenne : 3,13% (Ecart type $\sigma = 1,80$).
Limites de confiance, de probabilité : P 0,05 =
± 0,40.

Et pour le Volume Résiduel :

Erreur moyenne = 6,74% (Ecart type $\sigma = 7,74$).
Limites de confiance, de probabilité P 0,05 =
± 1,81.

* Pulmo test et Pulmo Analysor GODDART pour mesure à L'Hélium en circuit fermé.

N°	MONS	C.V.	C.V'	$\Delta\%$	VEMS	VEMS'	$\Delta\%$	Vt	Vt'	F	F'	VO ₂	VO ₂ '	C.R.F.	CRF'	$\Delta\%$	RE
1	CAM.	4365	4550	+5	3270	3345	-d°-	570	510	13,5	14	315	330	2360/2400	2080	-14,5	152/162
2	JOL.	3345	3660	+9	2625	2670	-d)	330	405	18,5	18,5	225	330	2550	2000	-27,5	159
3	FUC.	4470	4500	-d°-	3360	3540	+5,5	750	780	11	9	300	345	2225/2350	2500	+9,2	129
4	MED.	4560	4590	-d°-	3330	3330	-d°-	585	555	15,5	15	330	300	1810/1995	1950	-d°-	135/135
5	QUE.	3885	3885	-d°-	2655	2805	+4 -	630	780	17,5	21	270	315	3340/3190	3225	-d°-	150/150
6	CEA.	4590	4505	-1	3330	3600	+9	480	480	16	19	270	385	1950	1810	-7,2	138
7	LOI.	3150	3270	+9	2250	2190	-1	570	465	16	18,5	300	210	1835	1720	-6,2	109
7'	LOI.	3210	3330	+9	2550	2430	-6,7	480	480	17,5	21	285	300	1978	1760	-11	120
8	LEL.	3360	3580	+6,6	2430	2500	+1	510	570	14	17	225	300	2420/2500	2750	+11,8	124/124
9	JOU.	3265	3330	+1	2535	2595	-d°-	510	720	20	27	300	210	2600	2400	-7,6	159
9'	JOU.	3210	3210		2275	2475		480		16,5		210		2590/2760			153/153
10	NAZ.	3720	3780	-d°-	2495	2385	+9	420	480	16	14	225	195	2350/2300	2460	+5,8	1470/147
10'	NAZ.	3690	3420	-7,3	2005	2103	+4,9	390	510	15	16	240	270	2260	2500	+10,6	150
1E	PIC.	3210	3240	-d°-	1275	1320	-d°-	510	480	18	18,5	510	480	3240/3130	3560	+11,7	17
1'E	PIC.	3270	3330	-d°-	1305	1395	+7	420	570	19	14,5	240	270	4128	3581	-13	150
2E	BLO.	1710	1770	-d°-	375	480	+28	360	405	26	26,5	210	270	3302/3272	3372	-d°-	660/96
3E	MOU.		1740			750		405	450	28	30	240	255	2430	2459	-d°-	53
4E	DEL.	2005	1815	-9,5	600	570	-5	600	570	14,5	16	270	285	3940/4150	3950	-d°-	570/57
5E	BEN.	2910			1245			510	645	9	10	315	315	3150/2990	2810	-8,5	1320/132
5'E	BEN.	2910	3165	+6,8	1245	1305	-d°-	510	840	9	8	315	270	3150/2990	2600	-15	132
6E	RAT.	2370	2535	+7	900	920	-d°-	435	390	20,5	21,5	300	270	3010/3140	2240	-7,6	122/102
6'E	RAT.	2220	2400	+8,2	885	975	+10,2	390	375	27	25	165	210	2800	2510	-30,4	78
7E	MOI.	3345	3450	-d°-	1860	1980	+6	570	585	19,5	16,5	330	285	3050/2040	2175	+6	750/75
8E	CEO.	2445	2370	-d°-	690	615	-11	540	495	13,5	15	255	270	3559	3494	-d°-	84
9E	HAU.	1620	1830	+13	570	525	-8	315	270	23	27	225	295	3160	3000	-5,4	63
10E	LAN.	2820	2895	-d°-	1000	1095	+9,5	555	570	18,5	20	330	270	2840/2740	2500	-10,4	1420/144
11E	KOZ.	3420	3510	-d°-	1320	1530	+15	465	465	20	21	225	240	3150/3290	3600	+11,8	152/176
11'E	KOZ.	3420	3600	+5	1320	1440	+9	VR non mesuré-toux et étirements						2800	2550	-8,9	106
12E	MAR.	3480	3240	-6,9	2145	2100	-d°-	390	420	19,5	12,5	225	235	2840/2850			1350/135
12'E	MAR.	3390	3375	-d°-	2135	2205	-d°-	405	570	13	19	270	165?	2650	2600	-d°-	135
13E	DOW.	3270	3150	-4	1635	1740	+6,4	585	495	16	16	315	300	3360/3400	2930	-13,3	122/122
14E	HCS.	3570	3810	+6	1710	1860	+8	570	720	21	21	285	330	2500	2800	+12	81
14'E	HCS.	3480	3630	+4,3	1785	1860	+4,2	570	720	21	21	285	330	2710	2550	-5,9	102
15E	LEC.	3405	3930	+15	2055	2340	+12	645	735	12	14	270	345	2980/2900	3350	+14	147/147

L'enregistrement de la respiration au repos et du volume résiduel (méthode en circuit fermé à l'Hélium) est commencé :

- 4' après la fin de l'injection I.V. de 450 mg : 13 mesures.
- 4' après la fin de l'injection I.V. de 225 mg : 2 mesures.
- 10' après la fin de l'injection I.V. de 225 mg : 16 mesures.
- 20' après la fin de l'injection I.V. de 225 mg : 1 mesure.

Nous pouvons donc admettre que, dans nos conditions de travail, l'écart expérimental entre 2 mesures avait une probabilité de 0,95 de ne pas excéder :

pour la CRF : 3,13 % + 2σ = 6,73%

pour la VR : 6,74 % + 2σ = 22,22%

c) Erreur sur la capacité totale

CT est mesuré indirectement : CT = CV + VR.

Soient 2 mesures successives de la CV et du VR, telles que CV1 CV2 et VR1 VR2.

Nous savons déjà que l'erreur maximale admise est :

$$CV1 - CV2 = \frac{10}{100} \times \frac{CV2 + CV1}{2} \quad (1)$$

$$\text{et } VR2 - VR1 = \frac{22}{100} \times \frac{VR2 + VR1}{2} \quad (2)$$

Par ailleurs, considérons les 2 mesures extrêmes de la CT, l'une résultant des erreurs par défaut et l'autre des erreurs par excès :

$$CT1 = CV1 + VR1 \quad (3)$$

$$CT2 = CV2 + VR2 \quad (4)$$

Nous voulons calculer X, c'est-à-dire l'écart maximal entre les 2 mesures CT1 et CT2, rapporté en % de la moyenne des 2 mesures :

$$x = 100 \frac{CT2 - CT1}{\frac{CT2 + CT1}{2}} \quad (5)$$

Or, (5) peut s'exprimer uniquement en fonction de CT1 = CV1 + VR1.

$$\text{En effet : (1) donne : } CV2 = CV1 - \frac{21}{19}$$

$$\text{et (2) donne : } VR2 = VR1 + \frac{111}{89} \text{ par définition}$$

En transportant donc (5) et en simplifiant, il vient :

$$CV1 - \frac{21}{19} - CV1 + VR1 + \frac{111}{89} - VR1$$

$$x = 200 \frac{\quad}{\quad}$$

$$CV1 - \frac{21}{19} + CV1 + VR1 + \frac{111}{89} - VR1$$

$$x = \frac{89 \text{ CV1} + 209 \text{ VR1}}{8,9 \text{ CV1} + 8,5 \text{ VR1}} \quad (6)$$

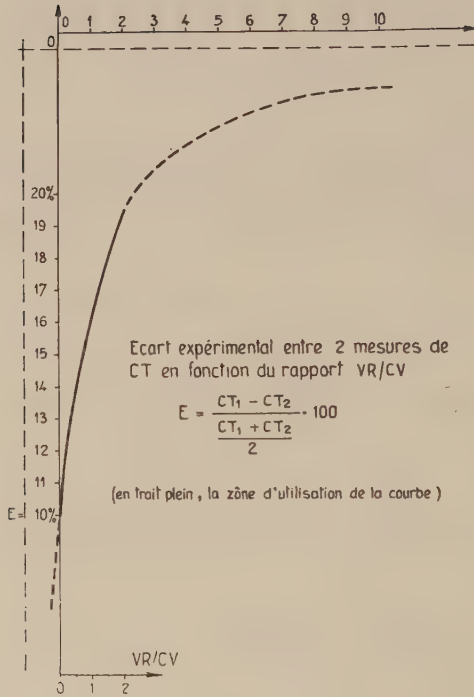


FIG. 3

L'erreur x , sur la capacité totale, dépend, comme on devait le prévoir, de la valeur relative de CV1 et de VR1 , puisque l'erreur n'est pas la même pour ces deux valeurs.

En particulier, cette erreur est plus importante chez l'emphysémateux où $\frac{\text{VR}}{\text{CV}}$ est augmenté.

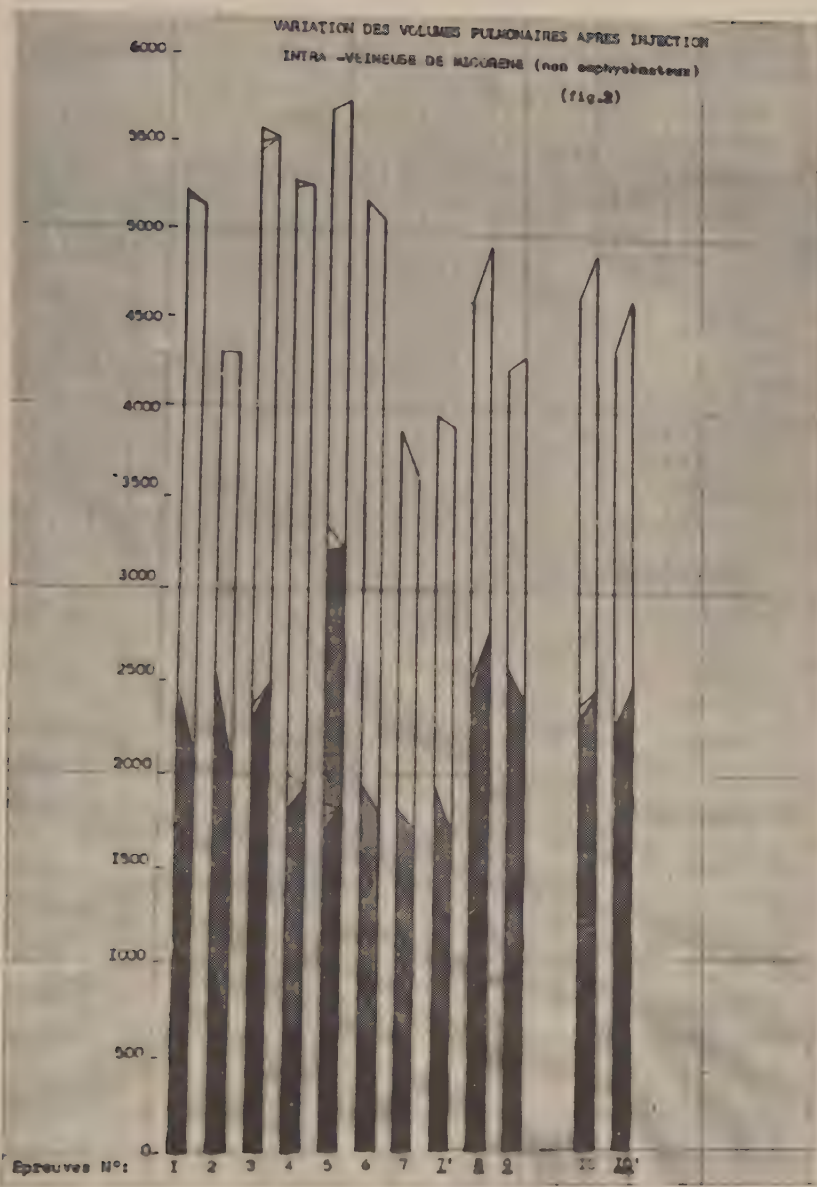
En effet, (6) peut s'écrire :

$$x = \frac{89 + 209 \frac{\text{VR1}}{\text{CV1}}}{8,9 + 8,5 \frac{\text{VR1}}{\text{CV1}}} \quad (7)$$

et on voit que l'augmentation de $\frac{\text{VR1}}{\text{CV1}}$ fera croître x

(selon une fonction hyperbolique) dont les valeurs extrêmes positives seront

$$= \text{pour } \frac{\text{VR1}}{\text{CV1}} \quad 0, \quad x \rightarrow 10$$

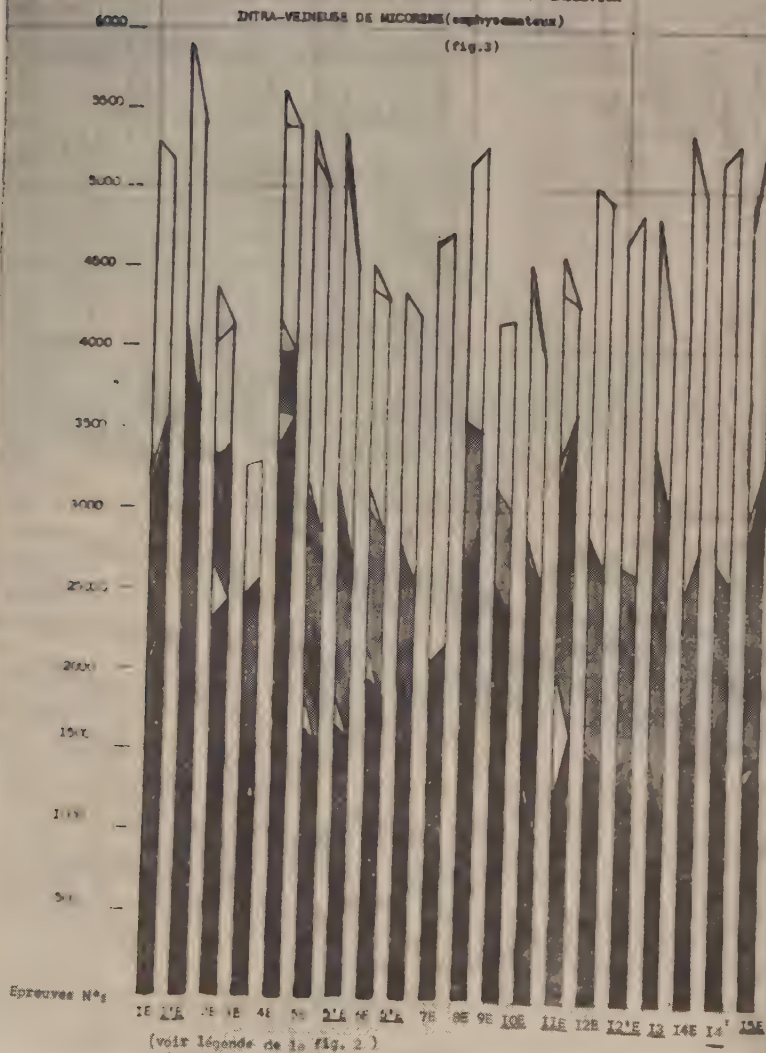


La figure représente le V.R. (en noir), le volume de réserve expiratoire (teinté), et la Capacité totale. Sur le bord gauche de chaque colonne sont les valeurs absolues données par une deux ou trois mesures avant l'injection. Sur le bord droit sont les mêmes valeurs après l'injection. Les épreuves avec 450 mg sont soulignées.

La notation " 7 7' et 10 10' " représente deux épreuves chez le même sujet.

VARIATION DES VOLUMES PULMONAIRES APRES INJECTION
INTRA-VEINEUSE DE MICROBES (empysemateux)

(fig. 3)



et pour $\frac{VR1}{CV1} \rightarrow \infty \times 24,5$.

Les valeurs usuelles sont, d'après la courbe de
 (7) = $\frac{VR1}{CV1}$: 0,2 0,4 0,6 0,8 1 1,2 1,4 1,6 1,8 2

Ecart CT en % 11,5 13 14,2 15,1 16 16,9 17,6 18,2 19 19,4.

III - Résultats concernant la CRF et le VR -

a) Résultats globaux :

Si l'on considère une série de 32 groupes de 2 mesures, séparés par une injection de G 5668, l'écart moyen de ces doubles mesures est significativement supérieur à ce qu'il serait sans l'intervention de G 5668.

Ainsi, pour la CRF :

Ecart moyen = 8,7 % (Ecart-type = 5,34).

Limites de confiance, de probabilité P 0,05 =
 + 1,9 (au lieu de 3,1 % + 0,4).

Et pour le VR :

Ecart moyen = 14,1 % + 3,80 (= 10,74).
 (au lieu de 6,74 + 1,81)

Ces résultats nous autorisent à conclure que le G 5668 introduit une modification de la CRF et du VR dans un nombre important de cas, de sorte que la moyenne des écarts des 32 mesures est significativement supérieure à la moyenne des erreurs expérimentales.

b) Plus complexe est l'étude du sens de la modification, qui paraît variable selon les sujets et parfois selon les doses chez un même sujet.

Si l'on considère seulement comme valables les écarts supérieurs à ceux définis plus haut, soit :

Pour le CV : 10%

Pour la CRF : 6,7%

Pour la VR : 22%

Ecart ayant une probabilité P = 0,95 de ne pas être dépassé.

Pour la CT : 11,5 à 14% (selon la valeur de $\frac{VR}{CT}$).

On note (cf. tableau 4) des modifications non univoques de la répartition des volumes au sein de la capacité totale pouvant se schématiser en 3 groupes :

- 1) Le groupe des diminutions des volumes captifs (CRF et VR ou CRF seule, avec ou sans conséquence sur la CT).
- 2) Le groupe des augmentations des volumes captifs.
- 3) Le groupe "indifférent", sans modification significative.

On obtient donc (fig. 4) :

EFFETS DE L'INJECTION INTRA-VEINEUSE DE MICORENE
SUR LES VOLUMES PULMONAIRES.

(fig. 4)	Diminution des Vol. Captifs					Augment. Vol. Captifs		
Variations CT CRF VR								
Non Emphysémateux 12 mesures Epreuves N° :		1 2	7' 6 9	7	4 5	10 10'	8 3	
		6 mesures			2 mesures	4 mesures		
Emphysèmes 20 mesures Valables Epreuves N° :	13E	1'E 10E	5E 6E 6'E 12E	5'E	2E, 3E, 4E, 7E 8E, 9E, 12'E, 14'E	15E	1E 11E	14E? (X)
	8 mesures				8 mesures	4 mesures		
Total :	14 mesures				10 mesures	8 mesures		

* NB: La variation du volume expiratoire de réserve nous semble ici entachée d'artéfacts. Seule cette variation est douteuse: elle ne change pas la classification dans la catégorie, due à la variation de la C.R.F.

FIG. 4

Dans 5 cas sur 32 une diminution du VR et de la CRF.

Dans 8 cas sur 32 une diminution isolée de la CRF.

Dans 1 cas sur 32 une diminution isolée du VR.

Et par ailleurs, en contre partie :

Dans 2 cas sur 32 une augmentation du VR et de la CRF.

Dans 6 cas sur 32 une augmentation isolée de la CRF.

Les modifications de la CRF sont donc les plus nombreuses.

Ce tableau peut être refait en considérant comme valables des écarts au moins doubles de l'écart entre deux mesures faites le même jour, avant l'injection de G 5668, lorsque ces doubles mesures ont été faites.

On obtient le même résultat pour les sujets sans emphysème.

Les résultats sont un peu différents dans le détail, pour les sujets emphysémateux, mais sont les mêmes en ce qui concerne la répartition dans les trois groupes (fig. 5)

Ainsi, au total, sur 32 épreuves valables au G 5668 :

- 8 épreuves ont abouti à une augmentation des volumes captifs (dont une avec augmentation de la CT)

soit 25% (limites de confiance : 11 à 45%)

- 14 épreuves ont abouti à une diminution (dont 3 avec diminution de la CT).

soit 41% (limites de confiance : 23 à 59%).

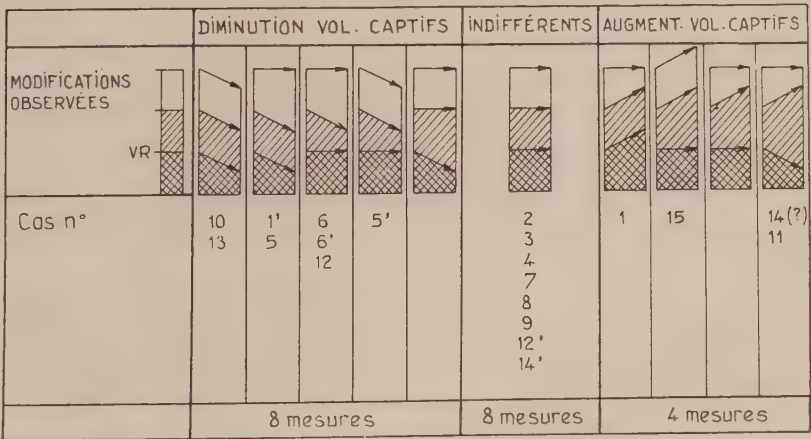


FIG. 5

- 10 épreuves n'ont pas changé significativement les volumes respiratoires, soit 34% (limites de confiance : 18 à 54%).

Le nombre d'épreuves est donc trop faible pour dire si l'un des trois groupes de réactions au G 5668 est réellement prédominant : il faut se contenter d'admettre l'existence probable de ces trois types réactionnels ainsi schématisés.

Le comportement des emphysémateux, pour une mê-

me dose de 225 mg I.V. n'est pas statistiquement différent de celui des non-emphysémateux (test du χ^2). On obtient les chiffres suivants :

	Emphysémateux (225 mg I. V.)	Non emphysémateux (225 mg I. V.)	Totaux
Absence de réaction valable	6 cas	2 cas	8 (32 %)
Réaction significative (augmentation ou diminution des volumes captifs)....	9 cas	8 cas	17 (68 %)
	15	10	25

Malgré une apparente prédominance des réactions positives chez les non-emphysémateux (8/10) les deux proportions ne sont pas significativement différentes. En effet, si l'on teste l'hypothèse que les deux proportions sont de nature identique, on trouve $\chi^2 = 1,10$; nettement inférieur au seuil limite de signification ($\chi^2_{0,05} = 3,84$: l'hypothèse ne peut être rejetée).

Sans doute une étude plus nombreuse est-elle nécessaire pour comparer rigoureusement les réactions des emphysémateux et des non-emphysémateux à une injection I.V. de G 5668. Encore faudrait-il, parmi les emphysémateux, distinguer ceux dont la mécanique ventilatoire est gravement perturbée, et distinguer ceux qui ont conservé un facteur labile de dyspnée important (crises d'asthme, épreuves pharmacodynamiques positives)

La variation des doses chez un même sujet a été étudiée 7 fois (225 et 450 mg) (7' - 10' - 1'E - 5'E - 6'E - 12'E et 14'E).

- 4 fois sur 7 le malade a présenté, après 450 mg, le même type de modification avec généralement, une accentuation : (Cas n° 7 - 7', 5E - 5'E, 6E - 6'E : diminution de la CRF ou du VR, et les cas n° 10 - 10' : augmentation de la CRF et du VR dans les deux expériences).

- 3 fois sur 7 cependant, la modification des volumes était différente.

Cas n° 1E : augmentation de la CRF sans variation du VR après 225mg. Après 450 mg réduction de la CRF et du VR.

Cas n° 14E : augmentation isolée de la CRF après 225 mg, pas d'augmentation après 450 mg.

Cas n° 12E : diminution isolée de la CRF après 225 mg, pas de diminution après 450 mg.

Ainsi les modifications des volumes captifs (CRF

seulement ou CRF et VR) n'ont été reproductibles que 4 fois sur 7.

Le rapport VR/CV varie également. Cette variation n'a qu'une valeur relative pour deux raisons :

- d'une part les seuils de signification des variations du VR (22%) et de la CV (10%) qui ont décidé du classement du tableau de la fig. 4 excluent des variations un peu moindre qui, lorsqu'elles sont de sens contraire pour les deux valeurs, engendrent parfois des changements de VR/CV qui nous semblent susceptibles d'avoir une signification lorsqu'ils dépassent 10 % (P. ex. lorsque VR/CV passe de 48 % à 35 %, cas n° 10E). Aussi le tableau suivant (fig. 6) montre-t-il des diminutions de VR/CV dans des groupes où le VR n'a pas "significativement" varié".

- d'autre part, en toute rigueur, il n'en reste pas moins qu'en tenant compte des seuils de signification ci-dessus, le calcul montre que le seuil de signification de VR/CV s'élève à 67% dans les cas les plus défavorables (erreur de mesure par excès sur VR et par défaut sur CV).

Ces réserves faites, sur 29 mesures valables, le rapport VR/CV (exprimé en pourcentage) subit (fig. 6) :

- une diminution de plus de 10% dans 9 cas / 29 : 8 emphysémateux et 1 non emphysémateux.

Sur ces 9 cas, 8 appartiennent au groupe où le G 5668 a engendré une diminution significative des volumes captifs (VR, CRF, isolément ou ensemble) et 7 cas concernant des doses de 450 mg.

- une augmentation de VR/CV dans 3 cas / 29 : 2 emphysémateux et 1 non-emphysémateux.

Sur ces trois cas, un appartient au groupe où le G 5668 a engendré une augmentation des volumes captifs.

Ainsi, sur 14 épreuves ayant abouti à une réduction nette des volumes captifs ou simplement de la capacité résiduelle fonctionnelle, 9 fois le rapport VR/CV a été diminué de plus de 10%, presque toujours chez des emphysémateux (8 fois) et presque toujours après une dose de 450 mg de G 5668 (7 fois).

Dans 3 cas, le rapport VR/CV a été augmenté 2 fois chez des emphysémateux (225 mg), et une fois chez un non emphysémateux (450 mg).

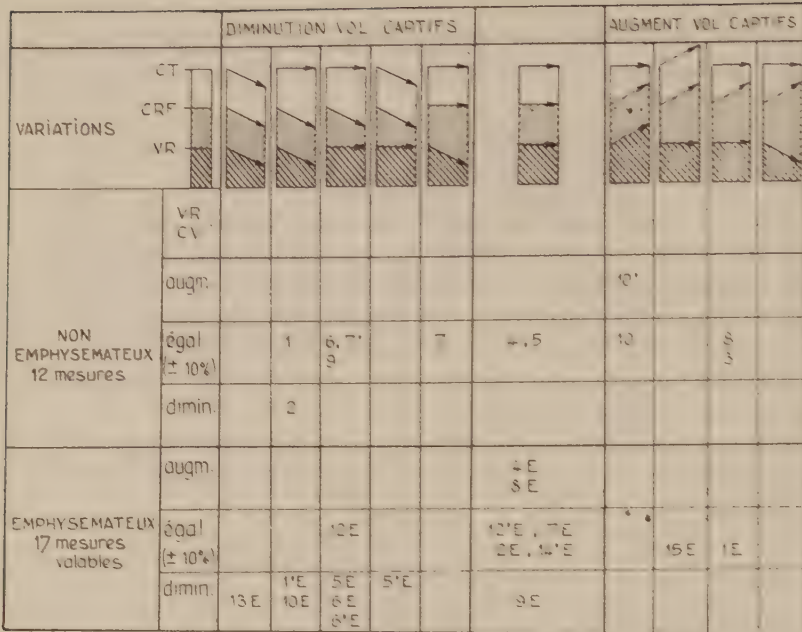


FIG. 6

IV - Influence sur le temps de mixique.

La courbe à l'hélium est faite en notant le taux d'He dans le circuit toutes les 30". Cette courbe, on le sait, tend vers une droite légèrement descendante lorsque la mixique est terminée.

La mesure de la durée de la mixique est ainsi assez grossière (une courbe de mixique rigoureuse ne peut être obtenue que par un analyseur rapide notant le taux de gaz de référence à chaque cycle ventilatoire).

Cependant, si l'on trace la courbe à la pointe sèche, et si l'on élimine rigoureusement tous les cas discutables, il semble qu'on puisse retenir des variations du temps de mixique de 30 secondes :

	Temps de mixique :		
	Diminué d'au moins 30''	Non modifié	Augmenté d'au moins 30 sec.
Non-emphysémateux	(2), (4), (6), (9),	(1) (3) (5) (7) (8)	
Cas N°	4 cas 12	(10) (10')	
		8 cas 12	
Emphysémateux	(1'E) (5'E) (6'E) (8'E) (2'E) (3'E) (5'E) (6'E) (1'E) (4'E) (9'E)	(10'E) (11'E) (13'E) (7'E) (12'E) (12'E)	
Cas N°	(14'E) (15'E)	(14'E)	
	9 cas 20	8 cas 20	3 cas 20
Totaux	13 32 (7 12)	16 32 (5 12)	3 32

(Les numéros en italique concernent des mesures après 450 mg. de G 5668 et les autres, 225 mg.).

- Si l'on ne retient que les variations de I' au moins, il reste 3 cas de diminution du temps de mixique (6E, 8E, et 11E), et un cas d'augmentation (IE).

- La dose de G 5668 ne modifie pas significativement les résultats globaux (test du χ^2).

	T. de mixique diminué	Non modifié	Augmenté
Après 225 mg. de G 5668	7 cas/20	11 cas/20	2 cas/20
Après 450 mg. de G 5668	7 cas/12	5 cas/12	

- Chez le même sujet, l'augmentation de la dose de G 5668 a amené, dans 3 cas / 7 (tous emphysémateux), une diminution du temps de mixique (n° IE, 5E, 14E) : dans un cas une augmentation (6E); enfin, dans 3 cas il n'y a pas eu de modification (7, 10, et 12E).

L'étude des corrélations avec les variations des volumes captifs découle du tableau :

Temps de mixique			
	Diminué	Inchangé	Augmenté
Augmentée 8 cas	(11E) (15E) = 2 cas	(3) (8)(10)(10')(14E) = 5 cas	(1E) = 1 cas
CRF Inchangée 11 cas	(4) (8E) (9E) (14'E) = 4 cas	(5) (7) (2E) (3E) (7E) (12'E) = 6 cas	(4E) = 1 cas
Diminuée 13 cas	(9) (6) (9) (5'E) (6E) (10E) (13E) = 7 cas	(1) (5) (7') (5E) (6'E) (12E) = 6 cas	= 0
Totaux 32 cas	13 cas	17 cas	2 cas

On voit que la corrélation entre la diminution de la CRF et la diminution du temps de mixique n'est que très vague : le temps de mixique est diminué dans 2 cas sur 8, lorsque la CRF est augmentée et, d'autre part dans 7 cas sur 13 lorsque la CRF est diminuée elle aussi.

Ces deux proportions ne peuvent, statistiquement être considérées comme différentes. D'ailleurs, si l'on étudie

les 3 proportions correspondant aux 3 états possibles de la CRF et qu'on leur applique le test du χ^2 , celui-ci montre que le rôle de la variation de la CRF ne peut pas être statistiquement affirmé.

Il est bien certain que la mixique est un phénomène qui dépend de multiples facteurs et pas seulement de l'importance de la CRF. Par exemple, chez un emphysémateux, G 5668 peut améliorer la mixique en augmentant le volume courant, sans faire varier la capacité résiduelle fonctionnelle. Bien d'autres facteurs interviennent, notamment les troubles de la distribution.

V - Action du G 5668 sur les volumes mobilisables (CV. VEMS) et sur la capacité totale.

Le VR, la CT et la CV ne sont pas trois variables indépendantes. Si le volume résiduel diminue, ou bien la capacité totale est réduite d'une valeur absolue équivalente; ou bien, au sein d'une CT fixe, la CV a augmenté et un échange de volume s'est produit entre le volume captif et le volume mobilisable. Les figures 2 et 3 montrent ces faits; y figurent cependant des quantités absolues, échangeables d'un secteur à l'autre.

Si, maintenant, on désire étudier seulement les variations de CV et de CT supérieures au pourcentage significatif, eu égard aux erreurs de mesure, on se heurte à une difficulté majeure : une variation de 200 cm³ peut être parfaitement significative pour un VR, la même variation ne le sera plus pour la CV, beaucoup plus importante. Les corrélations ne peuvent être étudiées sur ce principe.

Ainsi trouvons-nous 6 mesures où le VR est significativement diminué : (au moins 22% de variations) :

VR diminué de	Variations de la CV	Variations de la CT
Gas N° (13E) —38,8 %.....	—4 %	—15 %
(1'E) —22 %.....	—	—8,7 %
(10E) —25 %.....	—	—11 %
(7) —32 %.....	—	—6,6 %
(1) —41 %.....	+5 %	—
(2) —31 %.....	+9 %	—
(14E) —23,2 %.....	+6 %	—7,7 %

Dans 2 mesures, le VR est augmenté :

VR augmenté de	CV	CT
(10) + 31,5%.....	—	+ 5,8%
(10') + 60%	— 7,3%	+ 4,5%

La compensation des variations du volume résiduel peut donc se faire par la capacité vitale ou par la CT : là encore, les réactions au G 5668 ne sont pas univoques.

Ajoutons que dans 2 cas la CV est augmentée de plus de 10% (19E et 15E) et dans 3 cas la CT est modifiée de plus de 13% (15E, 5'E et 13E).

Les variations du VEMS ont été étudiées : elles n'atteignent ou dépassent 10% que dans 5 cas (n° 2E + 28% ; 6'E + 10,2% ; 8E - 11% ; 11E + 15% ; 15E + 12%).

On ne trouve pas de corrélation avec l'action sur le VR (diminué une fois, augmenté 2 fois et identique 2 fois), ni avec l'action sur le débit/minute au repos ($\dot{V}$) (augmenté une fois; identique 4 fois).

Une fois de plus, les réactions ventilatoires à l'injection de G 5668 échappent à toute systématisation et ne constituent nullement un tableau unique.

VI - Le G 5668 et le débit/minute ($\dot{V}$) -

Corrélations avec les résultats précédents :

a) En ne tenant pour significatives que les variations de plus de 10% entre la ventilation-minute au repos prise avant et après G 5668, dans une même séance, ($^{\circ}$) on obtient les résultats suivants :

	Non-emphysémateux		Emphysémateux	
	Ensemble des mesures	Mesures après 225 mg IV	Ensemble des mesures	Mesures après 225 mg IV
$\dot{V}$ Augmentée de plus de 10 %	2, 5, 6, 7, 8, 9, 10	2, 5, 6,	2E, 10E, 15E, 2E, 3E, 14E, 5E, 3E, 12'E, 5E, 14E, 5'E, 14'E	
Cas N°				
Total 16 cas	7 cas	3 cas	= 9 cas	= 4 cas
$\dot{V}$ Non significativement modifiée	1, 4, 7, 10	1, 4, 7, 10	1E, 8E, 1'E, 9E, 1E, 8E, 4E, 9E, 4E, 11E, 6E, 6E, 11E, 12E, 12E, 6 E	
Total 13 cas	4 cas	4 cas	= 9 cas	= 7 cas
$\dot{V}$ Diminuée de plus de 10 %	3	3	7E, 13E	7E
Total 3 cas	1 cas	1 cas	= 2 cas	1 cas

(Total général : 32 mesures)

($^{\circ}$) La $\dot{V}$ est mesurée au repos, pendant un minimum de 5 minutes, pendant la durée de la mixité à l'Hélium.

Nos mesures ne sont pas assez nombreuses pour mettre en évidence une différence de comportement, après une même dose de 225 mg, des emphysémateux et des non-emphysémateux : là encore le χ^2 est très au-dessous du seuil de signification et ne permet pas de rejeter l'hypothèse que les deux groupes sont identiques.

Notre matériel ne permet pas de dire que la ventilation/minute est influencée différemment chez les emphysémateux et les non-emphysémateux.

b) Les corrélations entre les variations des volumes captifs et de la ventilation/minute sont étudiées dans le tableau suivant :

		Ventilation/minute =		
		Diminuée	Non modifiée	Augmentée
CRF ou VR	Augmentées 7 cas	(3) 1 cas/3	(1E) (11E) (10) 3 cas/13	(8) (10') (14E) (15E) 4 cas/16
	Non modifiés 9 cas	(7E) 1 cas/3	(4) (4E) (8E) (9E) 4 cas/13	(2E) (3E) (12'E) (5) (14'E) 5 cas/16
	Diminués 14 cas	(13E) 1 cas/3	(1) (7) (1'E) (6E) (6'E) (12E) 6 cas/13	(2) (6) (7') (9) (5E) (5'E) (10F) 7 cas/16
	Totaux	3 cas	13 cas	16 cas

On ne trouve pas de corrélation entre la stimulation ventilatoire et l'action du produit sur les volumes captifs : dans le groupe des V augmentées, on trouve une proportion de volumes captifs "indifférents" de 5 cas/16, comparable à celle du groupe des V non augmentées (4 cas/13).

c) Les facteurs de l'augmentation du débit minute sont surtout l'accroissement du volume courant :

- sur 16 cas où la ventilation a été augmentée de plus de 10%, le volume courant a été augmenté dans 13 cas et la fréquence n'a augmentée de plus de 4 à la minute que dans un cas/16.

- dans les 13 cas où le volume courant est augmenté, le temps de mixique n'est réduit que dans 5 cas/13, soit dans la même proportion que pour l'ensemble des mesures (14/32).

		Fréquence		
		Diminuée	Identique	Augmentée
16 cas. où $\dot{V}$ est augmentée de plus de 10 %		-5 -4 -3 -2	-1 +1	+2 +3 +4 +7
Volume courant	Augmenté de plus de 10 %		5'E 2 10' 2E 5E 14'E 12E 14E	3E 8 5 9 15E
	Sensiblement identique (moins de 10 % d'écart)			10E 6 7'
	Diminué			Les numéros en italique sont des mesures faites après 450 mg. de G 5668. La lettre E désigne les emphysémateux.

- dans 3 cas, le temps de mixique a été réduit de 1 minute ou plus : dans aucun de ces cas il n'y a eu d'hyperventilation (dans deux de ces cas, il y eut une réduction de la CRF et du VR, et dans le 3^e cas les mesures ont été entachées d'artefacts).

L'hyperventilation est donc obtenue, dans la plupart des cas sans augmentation notable de la fréquence. Le retentissement de cette hyperventilation sur le temps de mixique n'a pu être objectivé.

d) Corrélation entre l'augmentation de la ventilation $\dot{V}$, du volume courant (V_t) et de la durée de la mixique (T_m).

Le tableau suivant montre qu'il n'y a pas de corrélation nette entre la variation du temps de mixique et celle de la ventilation minute puisque, sur 13 cas où le temps de mixique a été diminué, $\dot{V}$ n'a été augmenté que 6 fois.

	Temps de mixique		
	Diminué	Inchangé	Augmenté
$\dot{V}$ Augmentée	(5) (9) (5'E) (10E) (14'E) (15E) 6 cas	(5) (7') (8) (2) (10') (2E) (3E) (5E) (12E) (14E) 10 cas	
$\dot{V}$ Egale	(4) (1'E) (6E) (8E) (9E) (11E) 6 cas	(1) (7) (10) (6'E) (12E) 5 cas	(1E) (4E) 2 cas
$\dot{V}$ Diminuée	(13E) 1 cas	(3) (7E) 2 cas	
N. B. : Les chiffres suivis de la lettre E concernent les emphysémateux.			

Aucune corrélation non plus entre le volume courant et le temps de mixique : le tableau suivant montre que sur 13 cas où $\dot{V}_t$ est augmenté par le G 5668, le temps de mixique n'est diminué que 4 fois.

	Temps de mixique (15 cas où $\dot{V}$ est augmentée)	
	Diminué	Inchangé
$\dot{V}_t$ Augmenté (13 cas)	5'E 14'E 15E 9 4 cas	2 2E 3E 5E 10' 12E 14E 5 8 9 cas
Inchangé 3 cas	6 10E (2 cas)	7' (1 cas)

e) La consommation d'oxygène.

Les variations considérées atteignent au moins 50 cm³/minute - Globalement, sur 32 épreuves :

25 n'ont pas modifié $\dot{V}O_2$ de plus de 50 cm³.
 4 ont augmenté $\dot{V}O_2$
 3 ont diminué $\dot{V}O_2$.

- Les résultats sont comparables chez les emphysémateux et chez les autres sujets.

- Lorsque la ventilation minute est augmentée d'au moins 10% la $\dot{V}O_2$ n'est accrue que dans 3 cas sur 16 (de plus de 50 cm³).

Consumption d'O₂

	Diminuée		Stable (à 30 cm ³ près)	Augmentée	
	de plus de 50 cm ³	de moins de 50 cm ³		de moins de 50 cm ³	de plus de 50 cm ³
Non-emphysémateux 7 mesures Cas N°	(9) (−90 cm ³)		(6) (7') (10')	(5) (+45 cm ³)	(8) (+75 cm ³) (2) (−95 cm ³)
Emphysémateux 7 mesures valables Cas N°	(10E) (−60 cm ³)	(S'E) (−45 cm ³)	(3E) (5E)	(14E) (+45 cm ³)	(2E) (+60 cm ³) (15E) (+95 cm ³)
	2 cas/14	1 cas/14	5 cas/14	2 cas/14	4 cas/14

VII - Discussion et résultats.I°) L'effet du G 5668 sur le débit minute

L'augmentation du débit minute dépasse 10% dans 16 mesures sur 32 dont 9 sur 12 après 450 mg de G 5668 IV et 7 sur 20 après 225 mg.

a) L'action sur le débit n'a pas été plus constante pour deux raisons :

La première est que, pendant longtemps, la mesure du VR n'a été faite qu'à la dixième minute après la fin de l'injection IV (7 cas sur 16 seulement sont positifs dans cette série).

La deuxième raison est la dose : sur 12 mesures valables, faites 4 min. après l'injection IV de 450 mg, 9 ont été positives (7 cas sur 20 après 225 mg).

Les deux proportions sont significativement différentes.

b) Administré par voie IV le G 5668 a une action immédiate, mais brève, n'excédant pas 20 minutes, sur la ventilation minute. Chez certains sujets; cette action semble déjà éteinte à la 15^e minute.

c) L'augmentation du débit minute est due :

- 8 fois à une majoration importante du volume courant, sans variation de fréquence.
- 4 fois à une majoration importante du volume courant et une légère augmentation de fréquence (de +2 à +4 minute).
- 3 fois à une majoration légère du volume courant (moins de 10%) et de la fréquence (de +2 à +4).

Au total, 15 fois sur 16, la ventilation minute

a été majorée sans que la fréquence soit notablement augmentée.

d) Le "coût en oxygène" de l'hyperventilation obtenue, pour 14 mesures valables, a été :

- inappréciable : 8 fois sur 14.
- faible (de 30 à 50 cm³) : 2 fois sur 14 (+45 cm³)
- net (plus de 50 cm³) : 4 fois sur 14 (+60 cm³, une fois; +95 cm³, une fois et +75 cm³, deux fois).

Dans les 6 cas apparemment défavorables où l'hyperventilation s'est accompagnée d'une surconsommation d'oxygène, il est intéressant de voir si cette surconsommation a été proportionnelle à l'augmentation de la ventilation, ou inférieure à celle-ci. Dans le premier cas, l'équivalent respiratoire : $ER = \frac{\dot{V}}{\dot{V}O_2}$ ne varie pas et l'hyperventilation comble plus ou moins le besoin accru en O₂.

Dans le second cas, ER augmente, de sorte qu'un excédent existe : cet excédent de ventilation pourrait, en cas de besoin métabolique plus grand, fournir un supplément d'oxygène, calculé d'après l'équivalent respiratoire avant G 5668 (colonne de droite).

6 cas d'hyperventilation avec surconsommation d'O ₂ :						
	$\dot{V} O_2$ augmentée	$\dot{V}$ aug- mentée	ER		Possibilité théorique de surconsomma- tion d'O ₂ après G 5668	Différence entre cette possibilité et la consom. ef- fective d'O ₂
			Avant G 5668	Après G 5668		
<i>Non emphyséma- teux</i>	(2) + 95 cm ³	1.400	27	23	+ 32 cm ³	- 43 cm ³
	(5) + 45 cm ³	5.255	40	51	+134 cm ³	+ 89 cm ³
	(8) + 75 cm ³	2.530	31,5	32	+ 80 cm ³	0
<i>Emphysémateux</i>	(2E) + 60 cm ³	1.370	44	39,5	+ 31 cm ³	- 29 cm ³
	(14E) + 45 cm ³	3.150	24	22	+150 cm ³	+105 cm ³
	(15E) + 75 cm ³	2.550	35	37	+ 73 cm ³	0

Dans deux de ces 6 cas, l'hyperventilation est théoriquement bénéficiaire.

Au total, 10 fois sur 14, l'hyperventilation obtenue était théoriquement susceptible d'accroître le ravitaillement de l'organisme en oxygène sans entraîner d'augmentation parasite du niveau métabolique (5 emphysémateux et 5 non-emphysémateux).

Si l'on tient compte de cette proportion, 12 épreuves, avec 450 mg de G 5668 ont donné 9 fois un accroissement du

débit minute, et entraîner une hyperventilation "bénéficiaire" dans 6 cas. La proportion de "succès" est nettement moindre avec 225 mg.

e) L'élévation du niveau métabolique n'est pas le fait exclusif des emphysémateux; les troubles de la mécanique ventilatoire ne paraissent pas être la seule raison de la surconsommation d'oxygène.

Certaines secousses ou fibrillations musculaires sont observées après l'injection intra-veineuse. Parfois aussi un certain degré d'agitation est décelable et il est probable que le niveau métabolique peut s'élever dans ces circonstances et enlever à la drogue son intérêt pratique, même chez des sujets dont l'élastance est modérément augmentée.

f) L'influence sur le "temps de mixique" de l'hyperventilation déclenchée ne s'est révélée que 6 fois sur 16 (4 emphysèmes). Plus particulièrement, l'influence du volume courant (V_t) ne s'est manifestée que 4 fois sur 13 (dont 3 emphysèmes) sur le temps de mixique.

En fait, notre mesure du "temps de mixique" n'est que fort imprécise; il s'agit, d'apprécier le moment où la courbe de concentration d'Hélium du circuit, notée toutes les 30 secondes, devient une droite. Il est facile, chez les emphysémateux, de faire une erreur de 30" même en révisant soigneusement les graphiques. Seule, la mesure au capnographe peut avoir de la valeur.

D'autre part, répétons-le, beaucoup de facteurs déterminent le temps de mixique : la CRF, le volume courant, la fréquence, le débit minute, les troubles de la distribution dus à des sténoses, des sécrétions, des perturbations mécaniques dans certains territoires, etc...

Ces facteurs multiples font qu'il est difficile d'obtenir des corrélations nettes dès que l'étude porte sur des emphysémateux, des scléreux, des bronchitiques.

Déjà on approche mieux le problème si l'on considère 3 paramètres au lieu de 2 : la CRF, V et le temps de mixique.

Ventilation minute augmentée

CRF	TM diminué		TM inchangé	
	Augmentée	15E	8	10' 14E
	Inchangée	14'E	5	2E 3E 12'E
	Diminuée	9 6 5'E 10E	7'	2 5E

On voit, sur le tableau ci-contre, que si $\dot{V}$ est augmentée et que la CRF soit diminuée, 4 fois sur 7 le temps de mixique est réduit. Par contre, si la CRF n'est pas modifiée, le temps de mixique n'est diminué qu'une fois sur 5.

Pour conclure, on peut dire que l'hyperventilation nécessite des concentrations sanguines importantes qui ne se maintiennent guère au-delà de 20 minutes après administration veineuse. C'est le volume courant qui est augmenté, le plus souvent, tandis que la fréquence est généralement peu modifiée. "Le coût en oxygène" de cette hyperventilation est difficilement prévisible : il ne dépend pas exclusivement de l'élévation de l'élastance et il peut, dans certains cas relativement peu fréquents, avoir un effet parasite.

L'effet de l'hyperventilation sur la durée de la mixique mesurée au Cataphéromètre, semble alléatoire : l'imprécision relative des mesures par cette technique et le nombre de paramètres impliqués est tel que cet effet ne peut être qu'irrégulier.

2°) L'effet du G 5668 sur les volumes pulmonaires semble imprévisible.

On peut observer deux ordres de modifications :

- d'une part un échange de volume entre le volume résiduel (°) et la capacité vitale (8 mesures sur 31).

- d'autre part un déplacement de la ligne de base du tracé ventilatoire au repos, de sorte que la Capacité résiduelle fonctionnelle varie (21 mesures sur 32).

a) En ce qui concerne les échanges entre le volume mobilisable (CV) et le volume résiduel (VR), trois faits sont à préciser :

- Le VR n'est augmenté que 2 fois sur 31 mesures valables. Il est diminué 6 fois (dont 3 emphysémateux).

- Dans un cas au moins il semble établi que la capacité totale a diminué avec le VR (CV ne variant que très peu).

(°) NB : Rappelons que, d'après un calcul d'écart-type, nous n'avons tenu compte que des variations excédant :

22% pour le VR

10% pour la CV

13 à 15% pour la CT (selon la valeur de VR/CV)

- Dans deux cas la CV a varié seule, de sorte que la capacité totale s'est modifiée, sans variation du VR.

b) En ce qui concerne la CRF, trois faits à préciser : - la CRF est diminuée 13 fois / 32 et augmentée 8 fois.

- La CRF et le VR ne varient jamais au sens inverse, dans notre expérience.

- Cette restriction mise à part, la CRF et le VR varient indépendamment 14 cas / 31 ou parallèlement (5 fois diminués, 2 fois augmentés).

c) Le rapport VR/CV, sur 29 mesures valables:

- est augmenté de plus de 10% : 3 fois (2 emphysémateux).

- et diminué : 9 fois (dont 8 emphysémateux), le plus souvent après une dose de 450 mg (7 fois).

d) Chez le même sujet, la répétition des mesures après une dose double (450mg) ne reproduit les mêmes modifications que 4 fois sur 7.

e) Les emphysémateux et les non-emphysémateux traités avec une même dose de 225 mg comportent des proportions de cas "indifférents" de 6/15 et 2/10 respectivement. On peut penser qu'en effet les sujets à thorax plus ou moins rigide ont moins de possibilités de modifier certains volumes. Les cas ne sont pas assez nombreux pour affirmer que les deux proportions sont significativement différentes.

f) Globalement, enfin, sur 32 mesures on note :

14 diminutions de volumes captifs.	{ - VR et CRF : 5 cas - VR seul : 1 cas - CRF seule : 8 cas	
8 augmentations.....		- VR et CFR : 2 cas
10 cas sans variation nette.....		- CRF seule : 6 cas.

Ces variations, indépendantes souvent, et en tout cas imprévisibles, des volumes pulmonaires résultent probablement de l'action plus marquée du G 5668 sur tel ou tel groupe neuronal bulbaire, selon les sujets et la dose employée. Les centres qui participent à la régulation volumétrique et rythmique respiratoire, dont les travaux de PITTS et de ses collaborateurs ont montré la complexité, sont en réalité répartis dans une grande partie de la substance réticulée bulbo-protubérantielle. Ces centres sont influencés par des influx afférents multiples (le réflexe

d'Héring BREUER est le plus anciennement connu) dont les points de départ sont les mécanorécepteurs bronchiques, musculaires respiratoires, mais aussi ostéo-tendineux. Ces influx provoquent (ou contribuent à provoquer) l'adoption, par les centres moteurs, d'un rythme, d'une amplitude et d'une répartition des volumes pulmonaires déterminés en fonction des résistances élastiques et dynamiques et du niveau métabolique à assurer.

On peut penser que le seuil d'action du G 5668 varie, pour chacun de ces centres, selon les sujets et que la multiplicité de ces centres expliquerait la grande variété de réactions qui échappent à toute classification précise.

3°) L'action sur la dynamique ventilatoire (VEMS)
n'a été significative que dans 5 cas.

4°) L'action sur le temps de mixique, de la diminution de la CRF est irrégulière et la corrélation très lâche : lorsque la CRF est diminuée, le temps de mixique est réduit dans 7 cas sur 13 et lorsqu'elle est inchangée, 4 cas sur 11 : le rôle de la CRF ne peut être statistiquement affirmé.

Globalement, le temps de mixique est diminué 13 fois sur 32 mesures.

La CRF n'est en fait, qu'un des nombreux paramètres de variations du temps de mixique et, d'autre part, une mesure rigoureuse ne peut être faite qu'au capnographie.

En conclusion, on connaît depuis dix ans l'action régulière du G 5668 sur la respiration lorsque les centres sont déprimés pharmacologiquement ou par une hypercapnie aiguë considérable. De nombreux travaux d'anesthésiologie ont été consacrés à ce sujet.

Le cas est plus difficile en ce qui concerne les malades complexes que sont les emphysémateux, les scléreux, au stade de l'hypercapnie chronique avec dépression respiratoire.

Le rôle des centres bulbaires dans cette dépression, classiquement affirmé, est contesté par certains, et notamment par A. CURNAND (Entretiens de Physiopathologie Respiratoire, Nancy, 1958), qui fait intervenir le rôle des résistances mécaniques.

En fait, les résistances élastiques et l'encombrement, lorsqu'ils sont considérables, sont une contre indication de principe des analeptiques et une indication de l'emploi d'une "prothèse respiratoire" qui seule peut améliorer la ventilation alvéolaire sans élever notablement le métabolisme.

Il reste à notre sens, des indications nombreuses des analeptiques centraux chez les sujets qui présentent une hypercapnie encore modérée, mais menaçante pour l'avenir, des troubles mécaniques non prohibitifs et que l'on veut correctement désencombrer. Le G 5668 permet en outre une oxygénothérapie prudente, discontinue, synchronisée, avec les administrations d'analeptiques, sans risquer la redoutable dépression respiratoire et l'hypercapnie qui la compliquent régulièrement.

C'est cet intérêt clinique qui a motivé ce travail expérimental préliminaire qui montre en fait la complexité et la variabilité de l'action du G 5668 sur les volumes pulmonaires, de sorte que les conditions dans lesquelles se fait la ventilation interne sont probablement fort variables.

L'action sur le débit minute, essentiellement sur le volume courant, est la plus régulière, moyennant des doses suffisantes.

Dans les 2/3 des cas, s'ajoutent des modifications de volumes pulmonaires, notamment de CRF et de volume résiduel, qui sont théoriquement de nature à modifier les conditions dans lesquelles l'augmentation du volume courant pourra agir sur la ventilation interne. Ces modifications de volumes ne se font pas régulièrement dans un sens favorable et ce fait peut en partie expliquer certaines irrégularités d'action clinique, notamment sur la capnie.

EN RESUME :

I - La tolérance des injections IV est acceptable à condition d'injecter très lentement 225 mg en 1'30 ou 450 mg en 3 minutes exactement chez des sujets à jeun, en décubitus. Le plus souvent on observe une céphalée modérée, un prurit diffus, passer, et parfois un peu de toux et d'éternuements. Moins fréquentes sont quelques secousses musculaires : elles font interrompre l'injection immédiatement pour la reprendre ensuite après barbotage dans la seringue. D'autres auteurs, tels Kourilsky et ses collaborateurs, ayant noté également ces phénomènes secondaires, ont même demandé que l'injection IV directe soit interdite. (*)

II- La ventilation minute (V).

- 1) L'action est brève : 15 à 20 minutes en moyenne.
- 2) L'hyperventilation est évidente, 9 fois sur 12 à la 4e min. après injection de 450 mg, et elle est moins fréquemment notée (7 fois sur 20) dix minutes après une dose de 225 mg.

(*) Travail du service du Pr. R. KOURILSKY (non publié)

- 3) La consommation d'oxygène n'a sensiblement augmenté que dans 6 cas sur 14. Dans deux de ces six cas, la surconsommation d'O₂ était très inférieure aux possibilités nouvelles d'apport d'oxygène que donnait l'hyperventilation (baisse de l'équivalent respiratoire). Au total, 10 fois sur 14, l'hyperventilation provoquée était donc théoriquement capable d'améliorer l'hypoxie.

En particulier, 12 injections IV de 430 mg, ont déclenché 9 fois une hyperventilation et 6 fois sans augmentation parasite du métabolisme.

- 4) La surconsommation d'oxygène ne semble pas due seulement à l'énergie musculaire excessive dépensée pour hyperventiler : elle peut s'observer aussi chez des sujets apparemment dépourvus de troubles de la mécanique ventilatoire.
- 5) L'hyperventilation est le plus souvent obtenue par une augmentation du volume courant (augmenté de 10% 13 fois sur 16). La fréquence ne s'accélère de plus de 4 cycles/minute qu'une fois sur 16.

III - Les volumes pulmonaires.

- 1) nous ne tenons compte que des écarts suivants (en % de la moyenne des deux chiffres) :

6,73% pour la CRF

22,22% pour le VR

10% pour la CV.

Ces écarts (moyenne des erreurs + 2 σ) n'ont qu'une probabilité P = 0,05 d'être dépassés du fait d'artéfacts de mesures.

- 2) On observe 21 fois sur 32 une variation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) (diminuée 13 fois, augmentée 8 fois).
- 3) Le VR a été diminué 6 fois sur 31 mesures valables et il a été augmenté 2 fois.
- 4) La plupart du temps, la capacité vitale absorbe les variations du VR et la capacité totale varie peu.
- 5) La CRF et le VR ont varié dans le même sens 7 fois (5 diminutions, 2 augmentations), et n'ont jamais varié en sens contraire.

Dans 14 cas sur 21, la CRF ou le VR ont varié isolément.

- 6) Ces variations ne se sont reproduites que 4 fois sur 7, lors de deux épreuves chez le même sujet : l'une avec 225 mg et l'autre avec 450 mg.

Dans les trois autres cas, des variations différentes ont eu lieu après la seconde dose.

- 7) Les modifications de volumes semblent plus souvent se produire (après 225 mg) chez les non-emphysémateux.
- 8) Finalement, sur 32 mesures on note :

- 14 diminutions de volumes "captifs". $\left\{ \begin{array}{l} \text{VR et CRF : 5} \\ \text{VR : 1} \\ \text{CRF : 8} \end{array} \right.$
- 8 augmentations..... $\left\{ \begin{array}{l} \text{VR et CRF : 2} \\ \text{CRF : 6} \end{array} \right.$
- 10 cas sans variation nette.

IV - Le VEMS n'a été significativement augmenté que dans 5 cas sur 32.

V - Le temps de mixique n'a été mesuré qu'au cataphéromètre. Il semble diminué d'au moins 30 secondes dans 13 cas sur 32.

Les corrélations entre la réduction du T.M. et l'hyperventilation ou la diminution de la CRF restent, dans nos conditions de mesure, très lâches. De nombreux autres paramètres influencent la mixique.

Pour conclure, l'étude des variations des volumes pulmonaires, dues au G 5668, par ailleurs très utilisé en anesthésiologie, nous a semblé intéressante.

En effet, cette drogue peut être employée chez des emphysémateux en insuffisance respiratoire avec hypercapnie, à condition de la réserver exclusivement à ceux qui ont la possibilité d'hyperventiler sans élever leur consommation d'oxygène (troubles modérés de la mécanique ventilatoire, pas d'encombrement bronchique).

Dans ces cas, l'usage de l'analeptique est légitime. Cependant, les variations de volumes possibles peuvent changer les conditions de la ventilation interne et ce fait peut expliquer les différences de résultats cliniques d'un sujet à l'autre.

- CHAPITRE IV -

EFFETS SUR LES GAZ DU SANG D'UNE PERFUSION

INTRA-VEINEUSE DE MICORENE

Il nous a paru très important d'étudier l'effet sur les gaz du sang de l'administration du Micorène dans les mêmes conditions que celles dans lesquelles cette drogue est administrée le plus souvent au malade ; c'est-à-dire perfusion intraveineuse dans une petite quantité de sérum glucosé isotonique (125 à 250 cm³) à raison de 4 ampoules et à la vitesse d'une ampoule par heure, soit 4 heures par perfusion.

A- Travail expérimental de BUHLMAN et BEHN.

Ces auteurs ont mesuré la saturation d'oxyhémoglobine artérielle, la PCO² artérielle, le ph, avant et après une injection intraveineuse de 450 mg de Micorène. La seconde série de chiffres correspond à des mesures faites 10mn après l'injection intraveineuse. On trouvera dans les tableaux suivants les chiffres obtenus par l'expérimentation de ces deux auteurs. Dans ces conditions, on observe une baisse moyenne du CO² total plasmatique de 2,3 vol. %, une baisse moyenne de PaCO² de 6,6 mm de mercure et une augmentation de ph sanguin de 0,045 unités pour les 16 cas notés sur ce tableau.

Il nous a paru intéressant de noter ces résultats sur un diagramme de DAVENPORT modifié selon les indications de l'école de NANCY ; sur ce diagramme les points représentatifs des gaz du sang des malades porteurs d'un emphysème sont notés par un petit cercle, les points représentatifs des 4 malades atteints de fibrose par un point. La variation obtenue après injection intraveineuse de Micorène est notée par une flèche. On observe alors deux sortes de modification :

- une modification de la PaCO² telle qu'elle est indiquée dans le tableau,

- une modification moins directement explicable de la réserve alcaline, la réserve alcaline étant le nombre de vol. % de CO_2 combiné que contient le plasma lorsqu'il est soumis à une pression partielle de CO_2 de 40 mm de Hg. Ce chiffre peut être déterminé en menant à partir du point représentatif une parallèle à la ligne tampon du plasma sanguin, le point d'intersection de cette parallèle avec l'isobarre 40 mm de Hg se trouve à un niveau qui correspond au nombre de vol. % de la réserve alcaline. A ces conditions on note le plus souvent au cours d'une hyperventilation volontaire une alcalose respiratoire relative, c'est-à-dire que le point représentatif se déplace sur une droite parallèle à la ligne tampon du plasma. Au cours de cette alcalose respiratoire relative pure il n'y a donc pas de variation de la réserve alcaline, il n'y a pas de variation métabolique. Les chiffres de BUHLMAN et BEHN montrent au contraire que lorsque l'hyperventilation est obtenue après une injection intraveineuse de Micorène il existe souvent une variation assez notable de la réserve alcaline, soit dans le sens d'une diminution, dans ce cas la flèche a une orientation nettement descendante, soit dans le sens d'une augmentation, dans ce cas la flèche a une pente inférieure à celle de la ligne tampon du plasma. Au total on observe pour 16 expérimentations, 4 fois une baisse de la réserve alcaline, 8 fois une augmentation et 4 fois une absence de variation significative. Nous reviendrons ultérieurement sur ce point. (53).

B - Résultats de perfusions intraveineuses de Micorène - Expérimentation personnelle.

I) Technique

- Le ph est mesuré avec un ph-mètre de précision type radiometer IV et avec une électrode d'Ingold. Cette électrode est placée dans une étuve thermostatique à 37° . Dans ces conditions, les écarts entre deux mesures n'atteignent que rarement 0,02 ph.

- Le CO_2 total est mesuré à l'appareil de VAN SLYKE. Deux mesures au moins sont pratiquées. Trois mesures sont faites au cas où les deux premières mesures sont différentes de plus de $3/4$ vol. %.

Dans ces conditions, on obtient avant et après perfusion une série de mesures de PCO_2 qui résulte de la combinaison de chacune des mesures de ph et de chacune des mesures de CO_2 Total qui ont été effectuées soit pour deux doubles mesures, quatre possibilités de PCO_2 , ce qui est le cas le plus fréquent. La moyenne des PCO_2 ainsi obtenus a été retenue chaque fois.

Malade et âge	Diagnostic	Capacité en O2	Saturation en O2	Taux de CO2	pH	pCO2
W. L. 54	Emphysème chron. obstr.	19,4 19,2	74,0 82,4	75,0 69,8	7,30 7,32	66,6 58,8
A.A. 52	id.	26,4 27,1	81,2 87,0	71,8 66,0	7,30 7,35	63,4 52,0
A.F. 47	id.	22,8 24,6	84,2 82,2	75,0 71,9	7,33 7,38	61,7 53,0
M.S. 50	id.	23,2 23,1	87,2 88,0	70,6 71,2	7,32 7,36	59,5 54,9
B.K. 56	id.	24,1 22,9	87,8 88,5	69,3 63,2	7,33 7,37	57,0 47,7
E.G. 57	id.	21,0 21,4	86,1 85,6	69,5 69,5	7,34 7,37	56,0 52,4
A.Z. 58	id.	21,2 21,2	81,6 86,4	65,1 64,8	7,31 7,38	55,9 47,8
E.T. 53	id.	19,8 18,6	91,4 85,2	61,4 60,3	7,34 7,32	49,5 50,8
F.F. 66	id.	16,0 14,8	90,8 91,0	60,4 60,7	7,35 7,40	47,6 42,9
F.B. 66	id.	19,0 18,8	93,4 95,2	62,6 59,9	7,38 7,46	46,2 37,1
T.G. 70	id.	17,6 18,1	93,1 95,3	61,0 55,7	7,37 7,50	46,0 31,6
H.S. 36	obésité (153 kg)	18,7 20,1	89,6 90,5	65,0 57,4	7,33 7,39	53,4 44,9
A.S. 27	Bronchectasie bilatérale	22,1 22,7	90,5 90,7	59,6 61,3	7,36 7,39	45,2 44,9
W.U. 49	fibrose	18,2 17,9	86,9 88,3	47,4 49,1	7,36 7,39	36,6 35,3
J.N. 63	épaississement pleural	17,5 17,7	92,5 95,2	48,1 46,4	7,38 7,42	35,5 31,4
G.K. 25	Tbc du lobe supé- rieur	17,7 17,7	93,5 94,0	51,8 50,7	7,38 7,38	38,3 37,4

Le premier chiffre : avant l'injection de Micorène

Le second chiffre : 10 minutes après l'injection IV de 450 mg Micorène
(d'après Buhlmann et Behn)

Le sang artériel est prélevé dans l'artère fémorale immédiatement avant de commencer une perfusion intraveineuse. L'aiguille est introduite dans l'artère après une anesthésie locale soigneuse qui évite tout inconfort, toute douleur, et, par conséquent, toute hyperventilation d'ordre émotif. Dès que le sang artériel a été prélevé en anaérobiose, on branche une perfusion comportant 4 ampoules de Micorène dans 250 cm³ de sérum glucosé isotonique ; cette perfusion s'écoule de telle sorte qu'une ampoule soit administrée toutes les heures. Une seconde ponction artérielle est pratiquée exactement au bout d'1 heure 1/2 de perfusion, c'est-à-dire lorsque 1 ampoule 1/2 de Micorène a été administrée (337 mg). On obtient ainsi deux groupes de résultats de PCO² et on compare la moyenne de ces deux groupes de résultats obtenus avant et après perfusion intraveineuse. La différence des moyennes de PCO² calculées avant et après perfusion intraveineuse est étudiée à l'aide du test t de STUDENT, ce test indique si la différence des moyennes est statistiquement significative ou non. Les chiffres ainsi obtenus ont été notés sur un diagramme de DAVENPORT.

II°) Les résultats :

Huit malades pris parmi les 43 cités dans le tableau hors texte, ont été ainsi étudiés.

- Malade n° 13 : il s'agit d'un sujet tuberculeux depuis 1955, présentant des lésions de sclérose importantes et dont le début de la décompensation respiratoire remonte à 1960. La radioscopie montre l'existence d'un emphysème global. Les tests spiromographiques donnent les résultats suivants en dehors des périodes de décompensation : la CV est à 80 % de la normale - le VEMS à 33 % - le rapport VR/CT à 42 %. Chez lui la perfusion IV faite à deux reprises, à 4 jours d'intervalle, alors que cliniquement le malade était dans des conditions ventilatoires semblables, n'a apporté chaque fois aucune modification de la PaCO².

- Malade n° 19 : gros dilaté bronchique avec poussées de bronchite hivernale importante, présentant un coeur pulmonaire chronique. La perfusion de Micorène a fait baisser la PaCO² de 2,89 mm Hg (49,172 avant et 46,280 après). Cette différence est hautement significative d'après le test t. (les valeurs spiromographiques de ce malade étaient de : CV = 64 % ; VEMS = 42 % et le rapport VR/CT = 53 %).

- Malade n° 21 : suppuration bronchique avec emphysème ultérieur (CV = 71 % ; VEMS = 42 % ; VR/CT = 36 %). Dans ce cas la différence des moyennes n'est pas significative (0,85 mmHg).

- Malade n° 4 : Tuberculose bilatérale datant de 1959 avec lésions scléreuses importantes. (VEMS/CV = 37 % ; CV = 2700cc ; VEMS/CT = 49 %).

Avant la perfusion la PaCO_2 était de 59,54 mm, après de 55,32 mmHg. La différence de 4,22 mmHg est hautement significative d'après le test t.

- Malade n° 34 : asthmatique avec poussées de suppuration hivernales. (CV = 65 %, VEMS = 57,5 % ; VR/CT = 38 %). Malade entrée à l'hôpital lors d'une décompensation respiratoire avec PaCO_2 à 67 mmHg. Lors de l'essai de l'analeptique la PaCO_2 avant était de 45,63 mm, après de 41,40 mmHg. La différence de 4,23 mmHg est hautement significative.

- Malade n° 38 : bronchite chronique de longue date. (CV = 100 % ; VEMS = 52 %) PaCO_2 avant perfusion = 41,97 mmHg ; après perfusion 38,57 mmHg. La différence 3,92 mmHg est hautement significative.

- Malade n° 16 : tuberculose pulmonaire depuis 1953 - bronchite chronique ancienne - séquelles pleurales gauche. (CV = 68 % ; VEMS = 52 % ; VR/CT = 28 %) PaCO_2 avant perfusion 40,61 mmHg ; après 36,18 mmHg ; la différence 4,43 mmHg est hautement significative.

- Malade n° 20 : emphysème chez un sujet présentant des crises comitiales et traités par antiépileptiques (CV = 78 % ; VEMS = 38 % ; VR/CT = 32 %). PaCO_2 avant perfusion 49,40 mmHg, après 47,12 mmHg. La différence 2,28 mmHg est significative.

Cette étude nous a donc permis d'observer deux ordres de modifications :

. d'une part une baisse de la PaCO_2 qui, six fois sur sept est significative,

. d'autre part, six fois sur huit, une augmentation de la réserve alcaline allant de 2 vol. % à 6 vol. % en moyenne 3,5 vol. %.

C - Conclusions et interprétation.

1 - Comme l'ont montré CONNE et BAUDRAZ, BUHLMAN et BEHN, l'administration IV de Micorène entraîne une diminution significative de la PaCO_2 .

2 - Chez la plupart de nos malades nous avons également observé une augmentation significative de la réserve alcaline. BUHLMAN et BEHN l'avaient déjà observée 8 fois sur 16.

Les accroissements enregistrés chez nos six malades sont généralement plus importants. A titre de pure hypothèse, il n'est pas interdit de penser que le Micorène qui agit certainement sur une grande partie du système réticule bulbo-protubérantiel peut influencer dans certains cas, les centres sous thalamiques régulateurs de l'élimination des électrolytes et modifier les conditions d'absorption et d'élimination des bicarbonates par le tubule rénal. Ainsi en clinique, n'est-il pas illogique d'employer avec le Micorène un inhibiteur de l'anhydrase carbonique lorsque la réserve alcaline est suffisamment élevée et lorsque le ph n'est pas inférieur à 7,35.

oOo

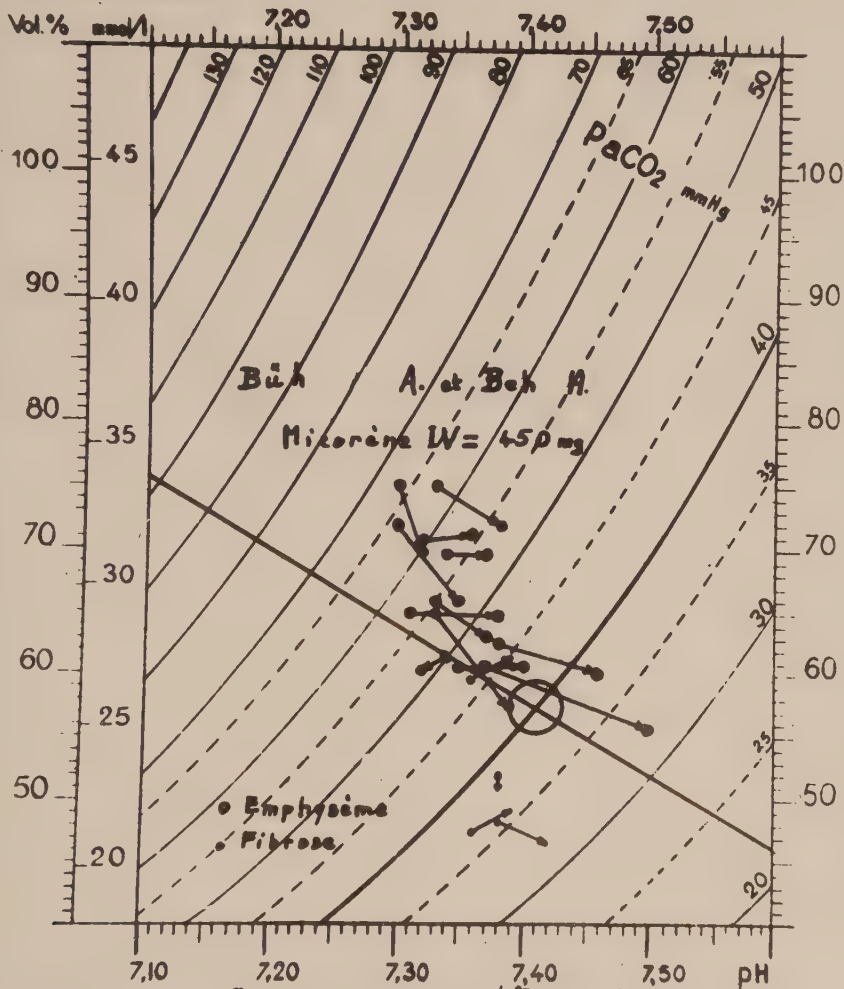
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : _____

Prénoms : _____

Date : _____

CO₂ total plasma



Conclusions : 12
Emphysèmes

Bois de
la RA

Augment²
de la RA

Pas de
variation

3

6

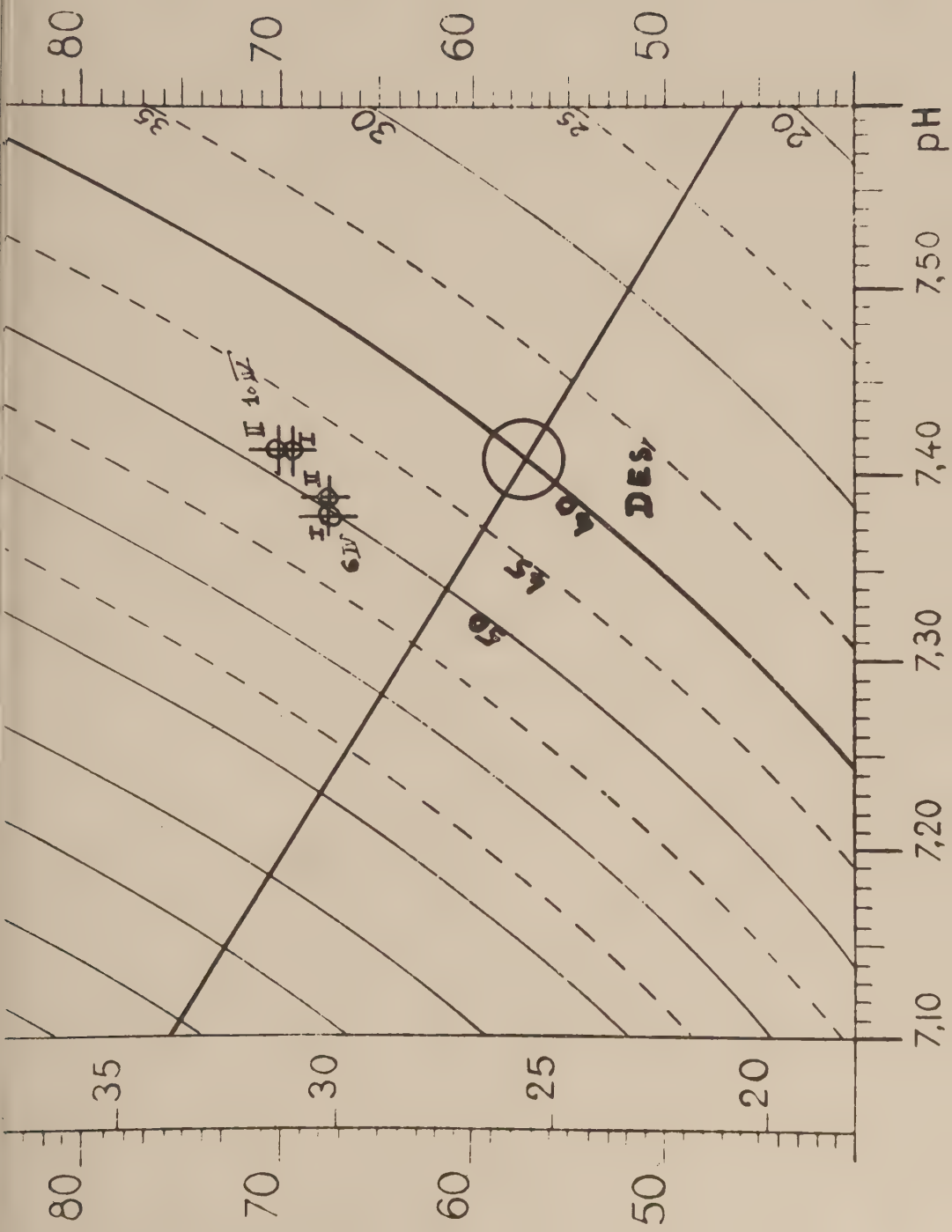
3

4 Fibroses

1

2

1



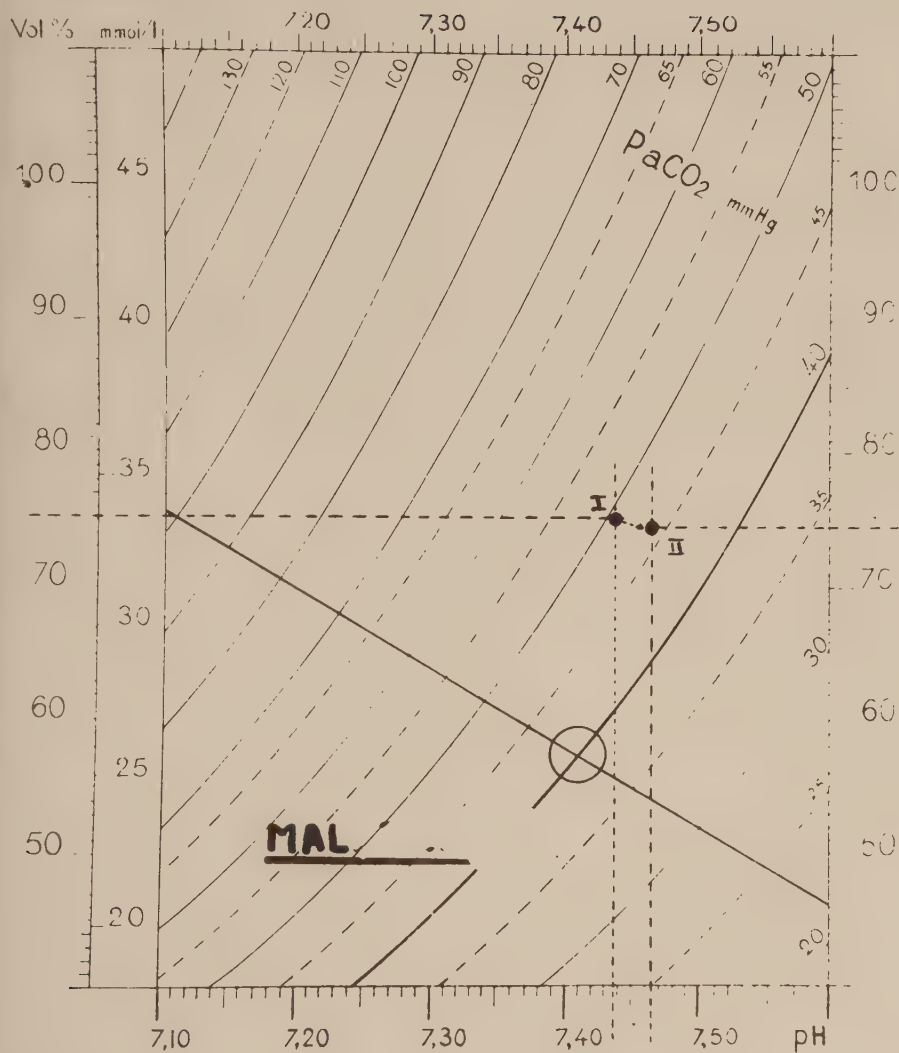
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom :

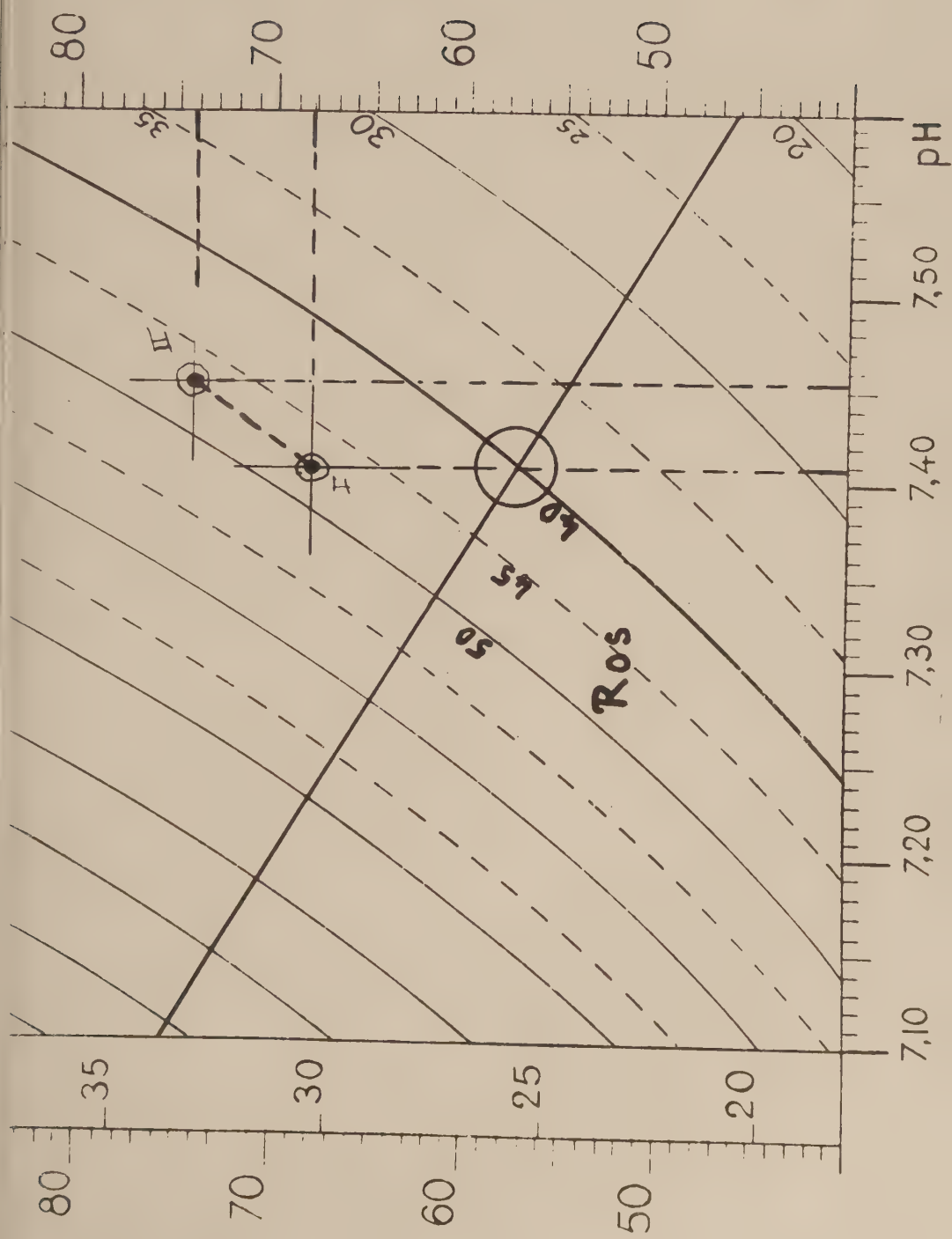
Prénoms :

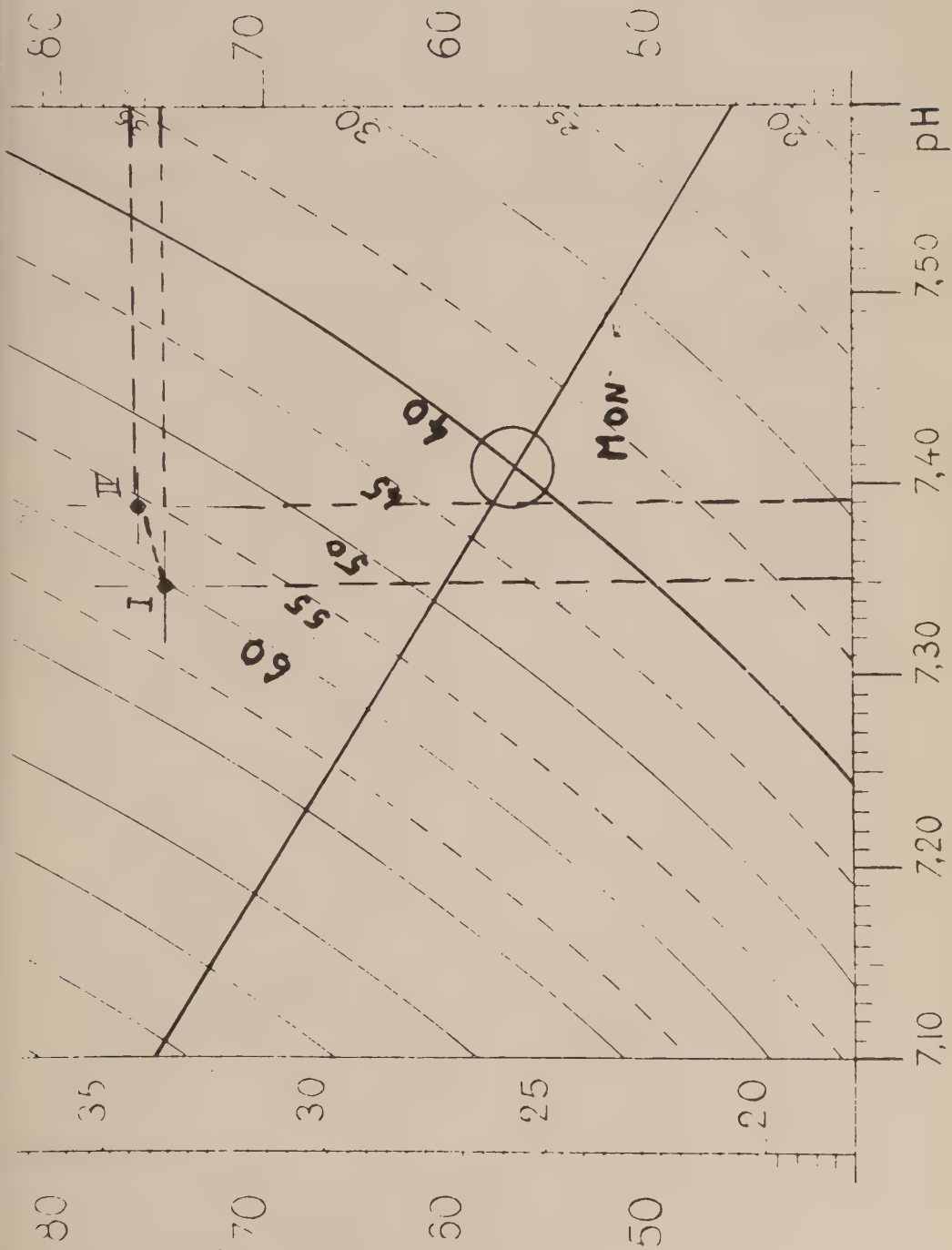
Date :

CO₂ total plasma



Conclusions :





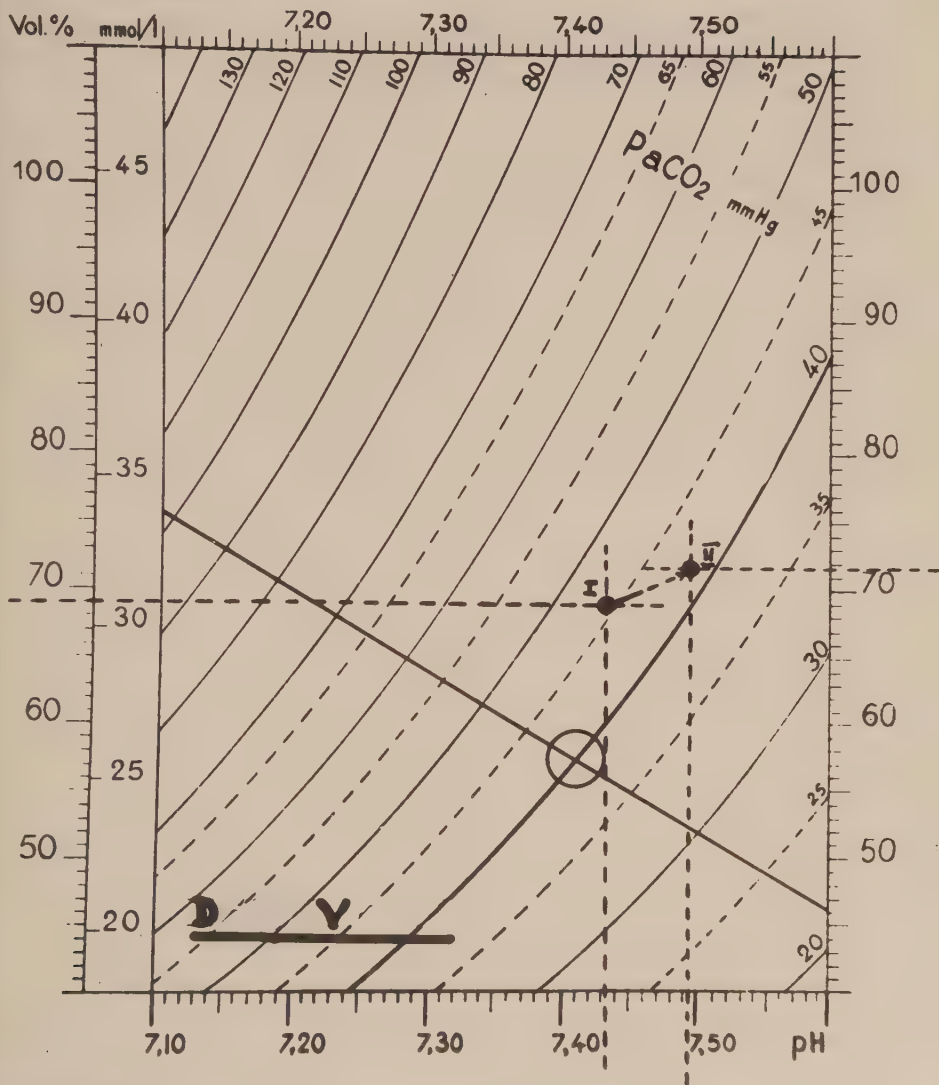
**CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE**

Nom :

Prénoms :

Date : _____

CO₂ total plasma



Conclusions :

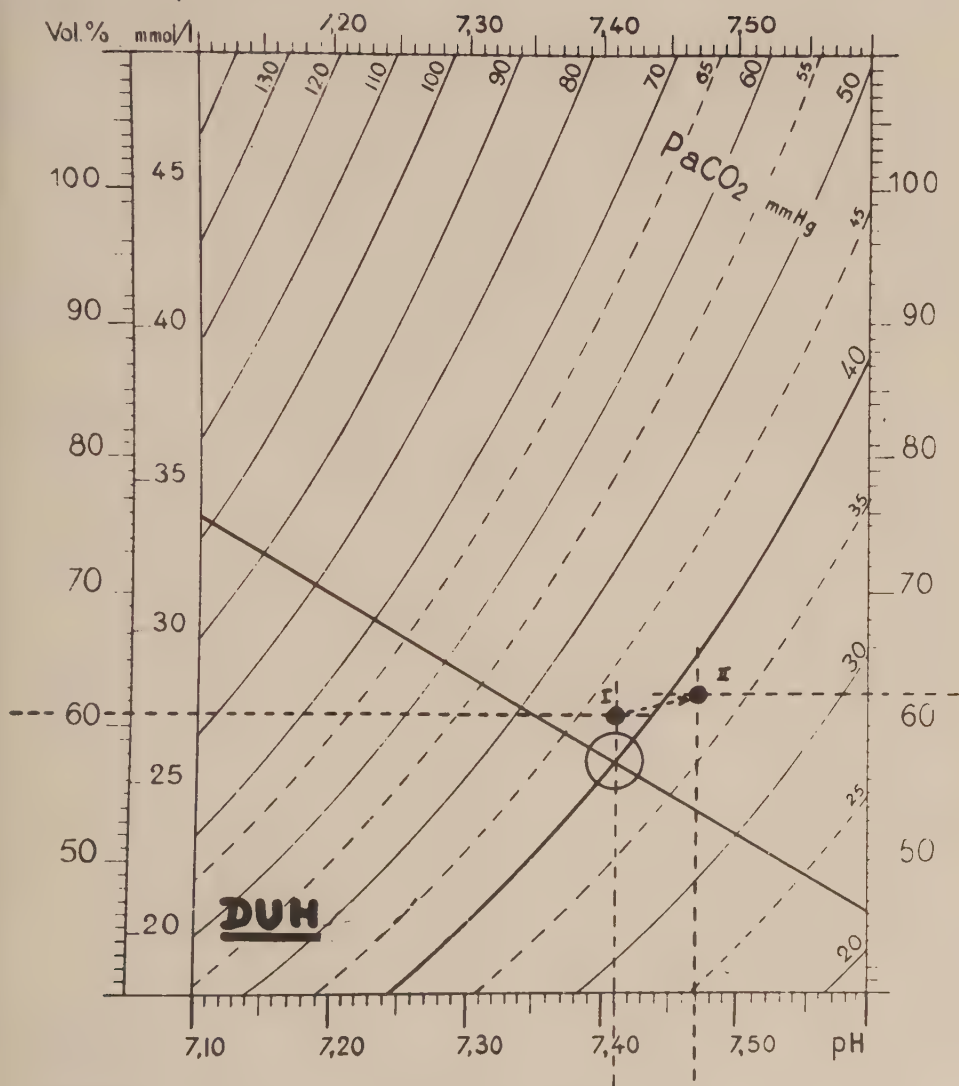
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom :

Prénoms :

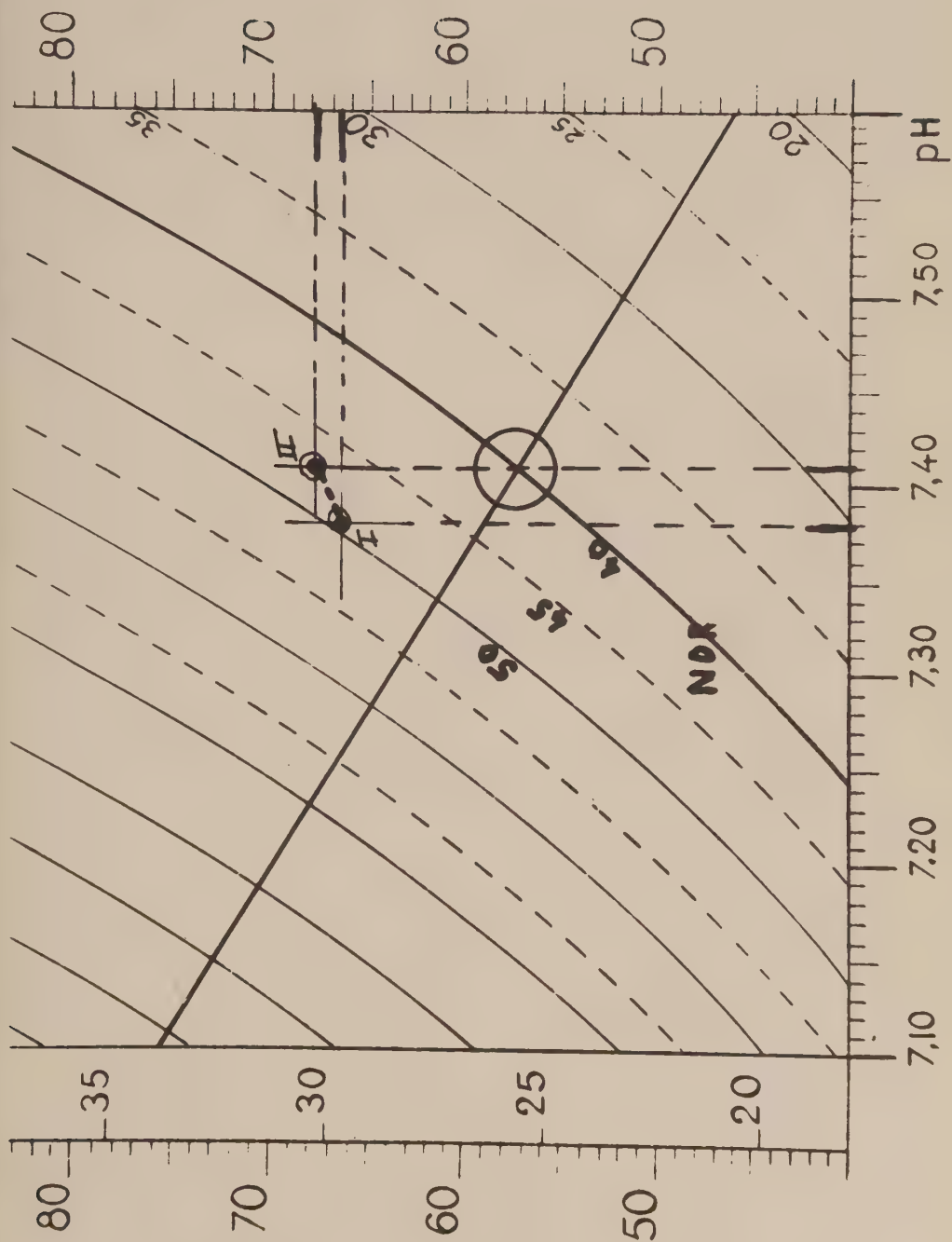
Date :

CO₂ total plasma



Conclusions :

Conclusions :



CHAPITRE V

PLACE DU MICORENE DANS LE TRAITEMENT DES DECOMPENSATIONS RESPIRATOIRES AIGUES CHEZ LES PULMONAIRES CHRONIQUES

La condition préalable pour qu'un analeptique soit utilisable, est que le travail nécessité par l'hyperventilation demandée aux muscles respiratoires, ne soit pas excessif, et n'élève pas ainsi de façon anormale la consommation d'oxygène et le rejet de CO₂ tissulaire. C'est ainsi que dans notre pratique, nous avons exigé avant de prescrire des perfusions prolongées de Micorène, le plus souvent à raison de quatre ampoules dans des perfusions d'une durée de quatre heures répétées une à trois fois par jour, que les cinq conditions suivantes soient remplies :

- 1) La PaCO₂ ne doit pas dépasser 65 mm Hg.
- 2) L'encombrement bronchique doit être modéré et estimé accessible à une thérapeutique courante, telle que la kinésithérapie, les bronchodilatateurs, les corticoïdes, au besoin après une ou au maximum deux séances de bronchoaspiration.
- 3) Il faut écarter les malades qui ont, à l'inspection et à la palpation, une rigidité thoracique manifestement importante. Il s'agit là, sans doute, d'un mode d'appréciation grossier, purement clinique, non mesurable; toutefois nous n'en possédons pas d'autres en clinique d'urgence.
- 4) Nous récusons tout malade qui présente des signes cliniques importants d'hyposystolie droite, tels qu'une hépatomégalie dépassant deux travers de doigt, des oedèmes autres que de discrets oedèmes des pieds, un bruit de galop droit, un signe de Harzer évident, un reflux hépatojugulaire, etc...
- 5) Les troubles de la conscience ne doivent pas dépasser le stade de la simple somnolence. Nous écartons les malades qui présentent une désorientation, une agitation importante ou des bouffées hallucinatoires. Nous considérons que devant des signes aussi manifestes de souffrance du système nerveux central, ce serait perdre du temps que d'attendre une hypothétique action médicamenteuse,

au lieu d'employer d'urgence une prothèse ventilatoire.

Telles sont les cinq conditions qui nous paraissent indispensables pour accepter l'indication d'un analeptique. Il va sans dire, comme nous le verrons plus tard, que certains malades qui paraissent au-delà de la portée d'action des analeptiques lors de leur entrée à l'hôpital peuvent au bout de quelques jours de traitement par un respirateur être ramené en deçà de cette portée et que l'indication, primitivement écartée, peut être ensuite acceptée.

Ce chapitre comportera deux sections :

- dans la première section nous étudierons un certain nombre d'observations où les points représentatifs de l'état des gaz du sang ont été successivement notés sur des diagrammes de Davenport. Cette représentation graphique permet d'interpréter les variations des gaz du sang en fonction de la thérapeutique qui a comporté tantôt du Micorène, tantôt d'autres moyens thérapeutiques. En particulier les respirateurs. Tous ces malades font partie des 43 retenus pour la statistique générale.

- dans une deuxième section de ce chapitre sont consignés d'une manière générale les résultats de nos traitements de 43 insuffisants respiratoires reçus à l'hôpital au cours de l'année 1962.

Nous terminerons par une conclusion où nous examinerons le rôle et la place qu'occupe le micorène dans la clinique hospitalière de l'insuffisance respiratoire aiguë.

I - Analyse d'observations de malades traités au Micorène

Comparaison avec celles de 2 malades traités par respirateur.

L'instabilité de la condition respiratoire des malades en traitement, n'est pas l'exclusivité du traitement par analeptique et s'observe tout aussi bien chez les malades sous respirateurs. Cette instabilité nécessite une étude analytique des observations de malades, et lorsque les points représentatifs de l'état des gaz du sang sont étudiés successivement sur le graphique de Davenport, on observe parfois des oscillations importantes de la PCO_2 , dont l'interprétation pose chaque fois au clinicien un problème. Tantôt, la variation, observée dans le sens évidemment d'une augmentation de la PCO_2 , trouve son explication dans un bronchospasme, dans une réinfection bronchique, dans une poussée de bronchorée, dans une inefficacité momentanée de la kinésithérapie, et du traitement de désencombrement. Quelque fois ces variations semblent avoir pour causes des phénomènes météorologiques auxquels certains malades semblent particulièrement sensibles.

A - Malades traités par respirateur

Les diagrammes n° 1 et n° 2 concernant les malades n° 17 et n° 19 illustrent bien les variations importantes de la PCO₂ que l'on peut observer au cours d'un traitement prolongé sous respirateur, chez des malades entrés à l'hôpital dans le coma. Bien entendu nous ne considérons ici que la variation de la PCO₂, c'est à-dire le déplacement du point représentatif sur une autre isobare. Nous ne considérons pas les glissements du point représentatif le long d'une même isobare, ces glissements étant dus à des variations métaboliques d'acidose ou d'alcalose le plus souvent en rapport avec l'administration d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

Ajoutons d'ailleurs, que l'important traitement d'escorte auquel sont soumis ces malades, introduit par lui-même des possibilités de variations importantes de leur condition ventilatoire. Ces traitements comportent toujours, en effet, l'administration d'antibiotiques, de broncho-dilatateurs, plus ou moins efficaces, selon les malades et selon l'époque de leur traitement, de corticoïdes à dose plus ou moins importante dont l'efficacité peut être également variable dans le temps chez un même malade; enfin ces malades reçoivent toujours des traitements de stimulation cardiaque, tantôt digitaux, tantôt simplement analeptiques. Le nombre et la diversité de ces traitements rend possibles des variations de la condition ventilatoire et complique l'analyse de l'action d'un médicament parmi tant d'autres.

B - Malades traités au Micorène pendant tout ou partie de leur séjour

a) Malades traités entièrement au Micorène

Les diagrammes n° 3 et n° 4 concernant respectivement les malades n° 5 et 20 montrent bien que malgré les inévitables oscillations dont nous avons parlé tout à l'heure, soit l'administration ou l'arrêt des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique soit dans le sens d'une variation de la PCO₂, on obtient néanmoins à longue échéance, au bout de quelques semaines une orientation générale du point représentatif vers le cercle représentant les limites des valeurs normales.

Pour le diagramme n° 4, il convient de noter que le malade a été traité par Micorène (traits pleins) lors d'un épisode de décompensation aigu printanier, et qu'il a été traité par respirateur (traits interrompus) au cours d'un autre épisode d'automne.

Chez ces malades qui répondaient aux cinq conditions énoncées en tête de ce chapitre, le Micorène a donc permis de résoudre le problème thérapeutique posé par leur décompensation respiratoire aiguë.

b) Malades traités pendant une partie de leur séjour par le Micorène.

Les diagrammes n° 5 et 6 concernent le malade n° 4 du tableau clinique hors texte, et montrent du 5 janvier au 26 février 1962 l'évolution successive de la condition respiratoire, d'abord sous l'action d'un traitement médicamenteux associé au Poliomat discontinu : au cours de cette première phase du traitement, du 5 janvier au 26 janvier on observe des oscillations notables de la PCO₂; du 26 janvier au 2 février, le Micorène permet d'abaisser très notablement, d'environ 10 mm la PCO₂. L'interruption du Micorène, toutes choses égales d'ailleurs, entre le 2 et le 16 février, coïncide avec une remontée de la PCO₂. Mais l'administration de Micorène en gouttes du 16 au 26 février, à la dose de 250 gouttes par jour, permet de faire passer la PCO₂ de 58 à 52 mm Hg. Cependant une poussée d'encombrement provoquera ultérieurement, malgré cette thérapeutique, une nouvelle remontée de la PCO₂.

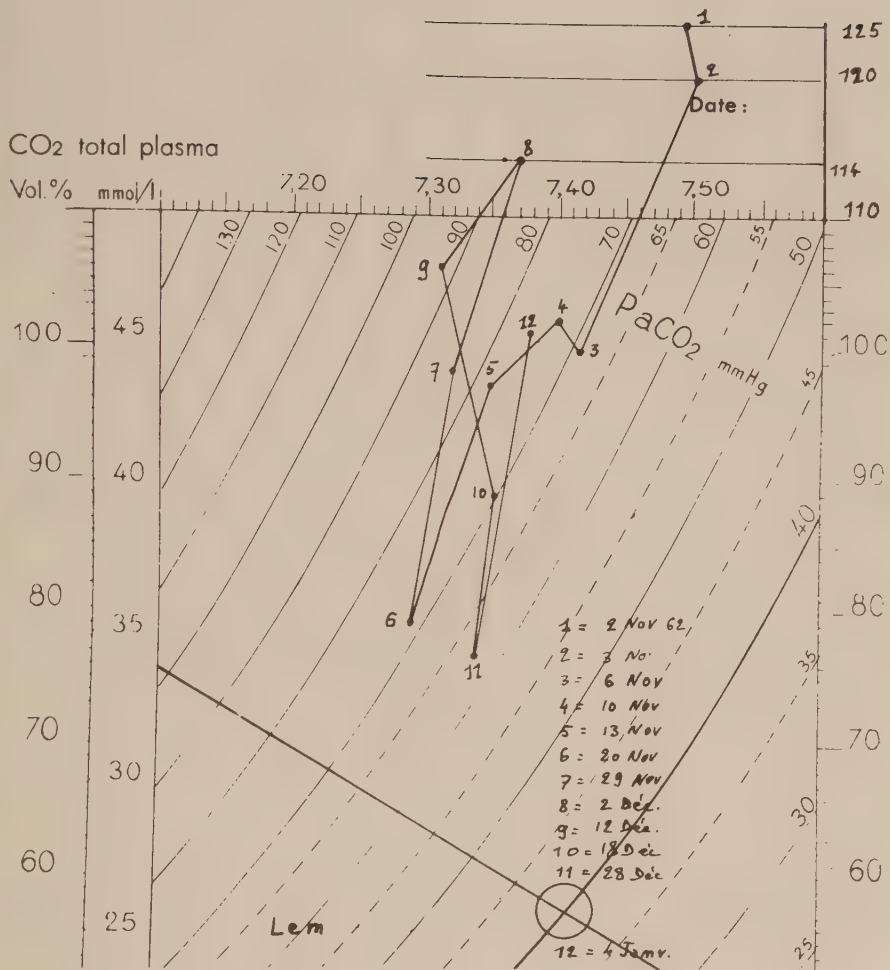
Les diagrammes n° 7 et 8 concernent le malade n° 15. L'observation s'échelonne entre le 19.1.62 et le 13.2.62

Du 19 au 24 janvier le malade reçoit seulement un traitement médicamenteux sans assistance ventilatoire.

Du 24 janvier au 2 février, à ce traitement est adjoint du Micorène. La PCO₂ diminue d'environ 15 mm. Nous ne considérons pas bien entendu les variations métaboliques dues à l'administration ou à l'arrêt d'administration, selon les périodes, de l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique.

L'effet d'une bronchoscopie pour laquelle a été administrée une prémédication calmante, montre bien l'effet de ces médications sur la PCO₂. La bronchoscopie a été réalisée le 8 février, la PCO₂ augmente d'environ 9 mm entre le 6 et le 9 février, malgré le Micorène. Mais du 9 février au 13 février la PCO₂ est ramenée sensiblement au chiffre d'avant la bronchoscopie. Cet épisode démontre une fois de plus l'extrême nocivité de tous les médicaments tranquillisants ou sédatifs quelconque chez ces malades.

Les diagrammes n° 9 et 10 concernent le malade n° 13. Ils montrent en pointillés l'évolution de la condition ventilatoire lorsque le Micorène n'a pas été administré, et en traits pleins, la même évolution lorsque le Micorène a été administré en perfusions. On voit que les variations sont d'assez faibles amplitudes et qu'elles ne sont pas parfaitement significatives d'une efficacité du Micorène chez ce malade. Mais il faut se rappeler qu'à deux reprises, à quatre jours d'intervalle, une perfusion intraveineuse d'une ampoule et demie, en une heure et demie, n'avait pas apporté chez ce malade de variations significatives des gaz du sang.



Spiromat : en continu puis 30' par heure,

Coma, cyanose, gros encombrement bronchique. Pas de s. cliniques de CPC
Sorti du coma le 6 XI, crache 500 ml par J.
Tr. associé : Antibiotiques, Théophylline, Corticoïdes, Daranide.

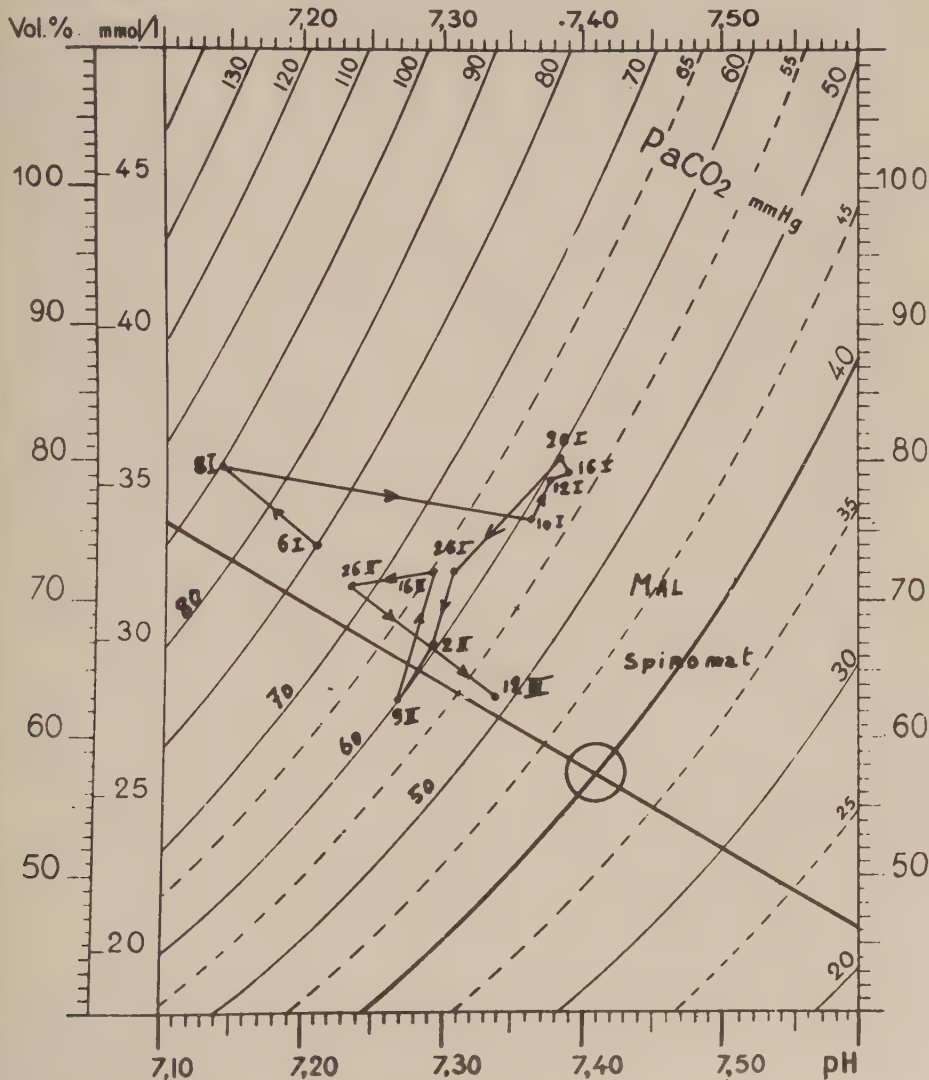
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : _____

Prénoms : _____

Date : _____

CO₂ total plasma



Episode subaigu de Bronchite avec encombrement, cyanose, galop D. Coma .
Trachéotomie devant être permanente en raison des récides fréquentes.

Spiromat en continu puis 30' par heure .

Antibiotiques, Corticoïdes , diurétiques.

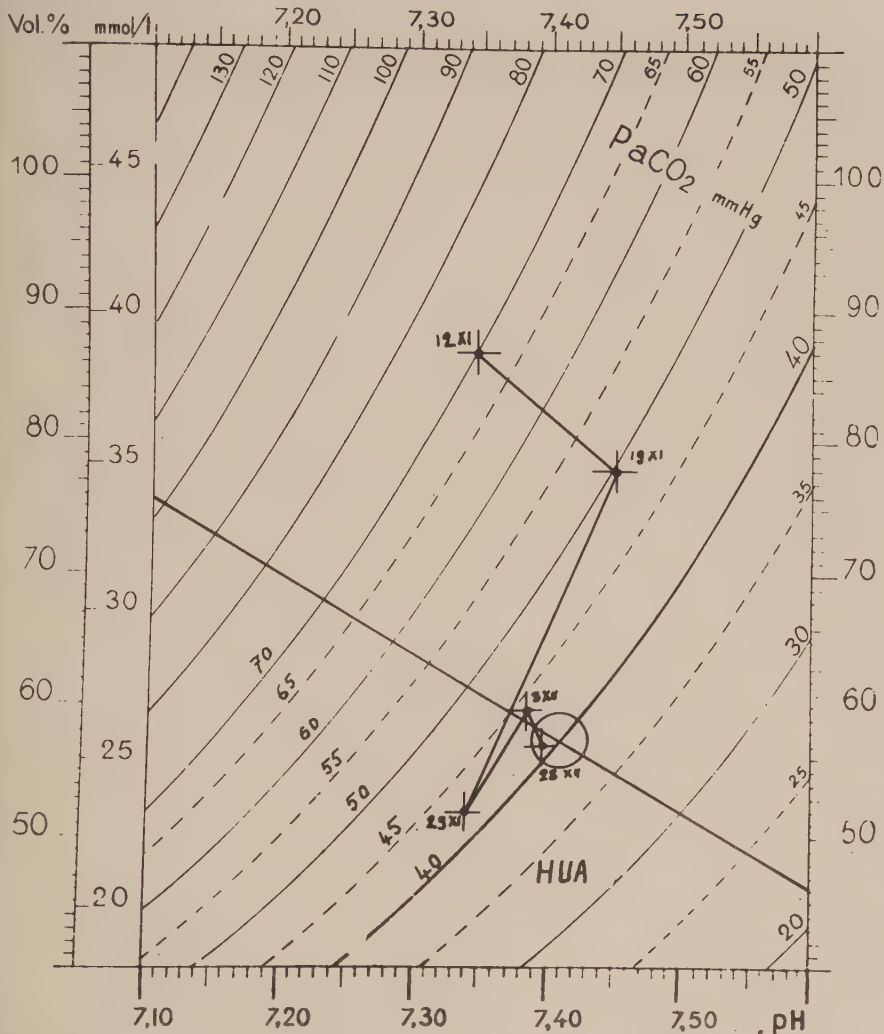
**CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE**

Nom :

Prénoms :

Date :

CO₂ total plasma



Somnolence, cyanose, respiration superficielle. Pas de CPC" clinique".

Micorène: 6 ampoules p. 24 h. en 2 perfusions IV de 4 h. dans 250 ml de sérum glucosé. O₂ pendt. les perfusions.

Médrocortisone=16 mg. p. 24 h.

antib. + Théophylline IV + Cédilanide

Du 12 XI au 19 XI: Naturine 3 c. par J.

Du 19 au 29 XI: Diamox, 2 c. ts. les 2 J.

Du 29 xi au 28 XII: Diamox, 1 c. ts. les 2 J.

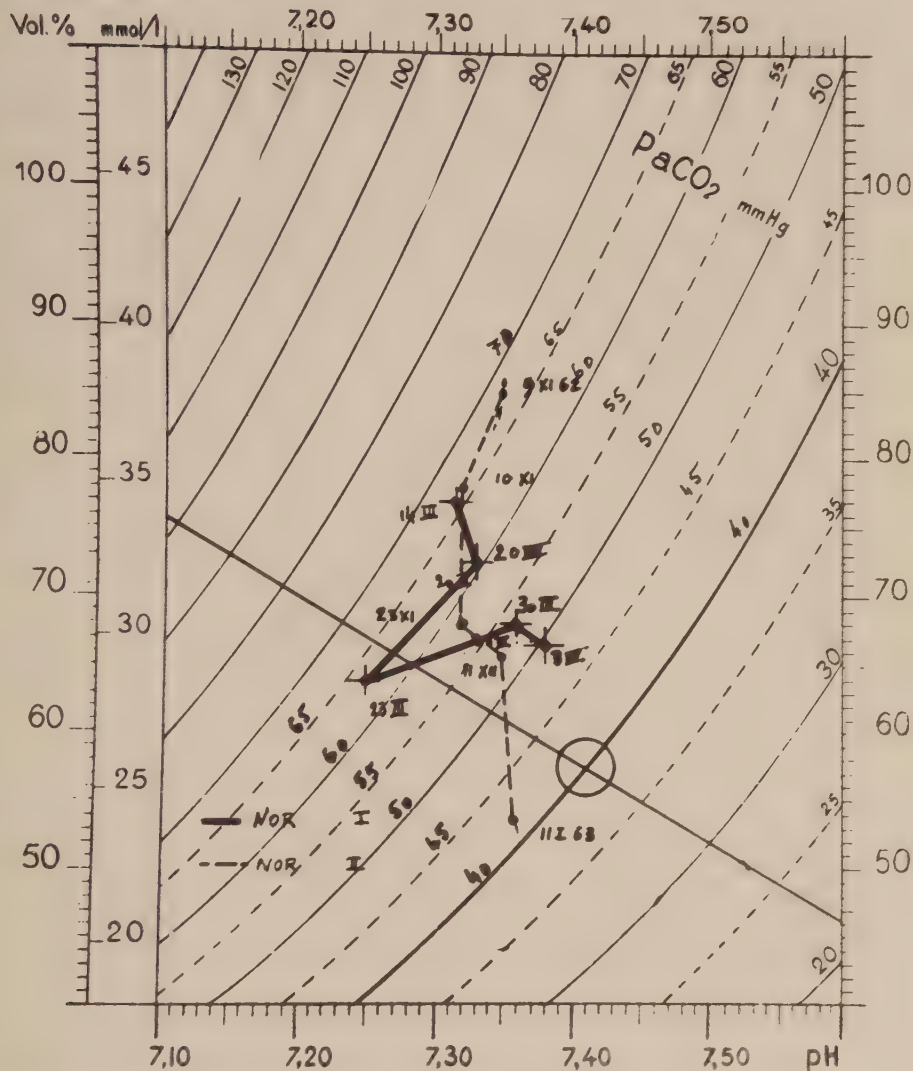
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : Nor I

Prénoms :

Date :

CO₂ total plasma



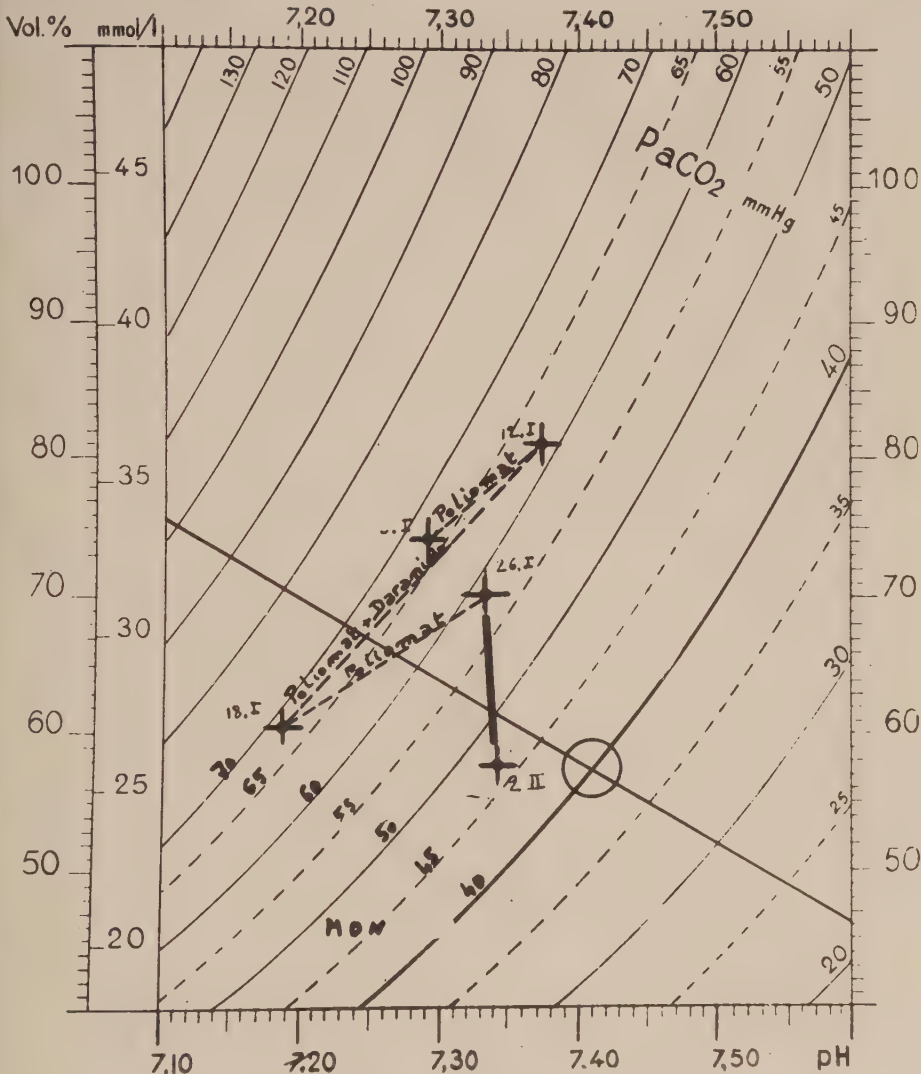
Comitallite: Gardénal 0,10 + Solantyl 0,10 + Orténal 0,10.

Du 16 III au 3 IV: Micorène. Une perfusion de 4 ampoules en 4 H I V + O₂.
Pas de s. de CPC. Pas d'encombrement important. Antib.+Bronchodilatateurs.
Kinésith.

Le 8 XI: cyanose, respiration superficielle.

Bird= 15 min. p. demieheure + Antib.+Corticoïdes + Théoph. IV

CO₂ total plasma



Du 5 au 12 I : Poliômat, 10 min. par demi-heure

Naturine, corticoïdes : PCO₂ passe de 67 à 62 mmHg

Du 12 au 18 I : D° + Daranide, 1 comp. tous les 2 J. : PCO₂ passe de 67 à 68

Du 18 au 26 I : D° sans Daranide : PCO₂ passe de 68 à 59 mm

Du 26 I au 2 II : Arrêt du poliômat

Daranide, 1 comp. tous les deux jours

Micorène, 8 ampoules par jour en 2 perfusions IV de 4 h.

PCO₂ passe de 59 à 47 mm

Du 16 au 26 II: Micorène en gouttes (50x5 fs. par J.)
PCO2 passe de 58 à 52 mm mais le 23 II remonte de 48 à
60 mm malgré ce traitement. 4 Encombrement)

CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

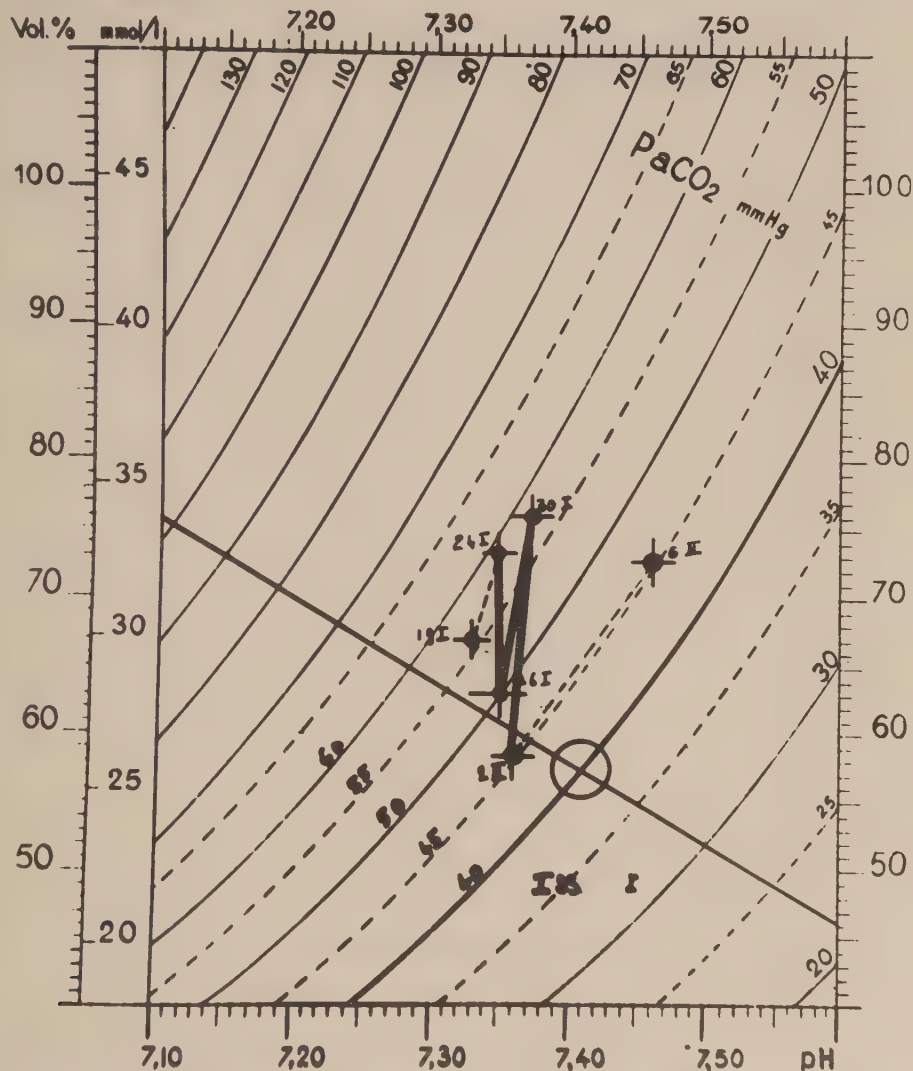
Nom : **ISS**

N°1

Prénoms :

Date :

CO₂ total plasma



Du 19 au 24 I : Penicilline, corticoïdes, digitale, Naturine

Du 24 au 26 I : D° + Diamox, 2 s. le 25 I + Micorène 8 amp. p. J. en deux perfusions IV de 4 h. ds. 250 ml de glucose isotonique

Du 26 au 30 I : D° sans Diamox

Du 30 I au 2 II : D° + reprise du Diamox

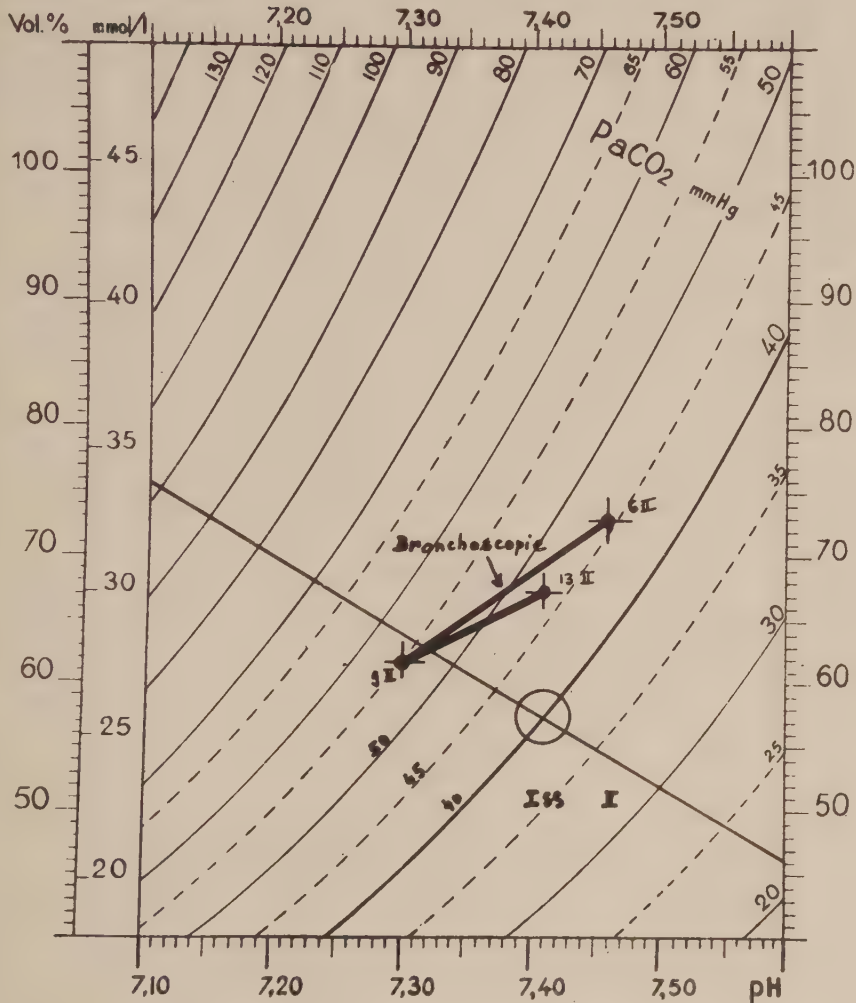
Du 2 II au 6 II : plus de Diamox ni de Micorène

CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : I S S N° 2

Prénoms : _____ Date : _____

CO₂ total plasma



Du 6 au 9 II : Micorène 8 ampoules par jour en 2 perfusions IV de 4 h.
dans 250 ml de S. glucosé .

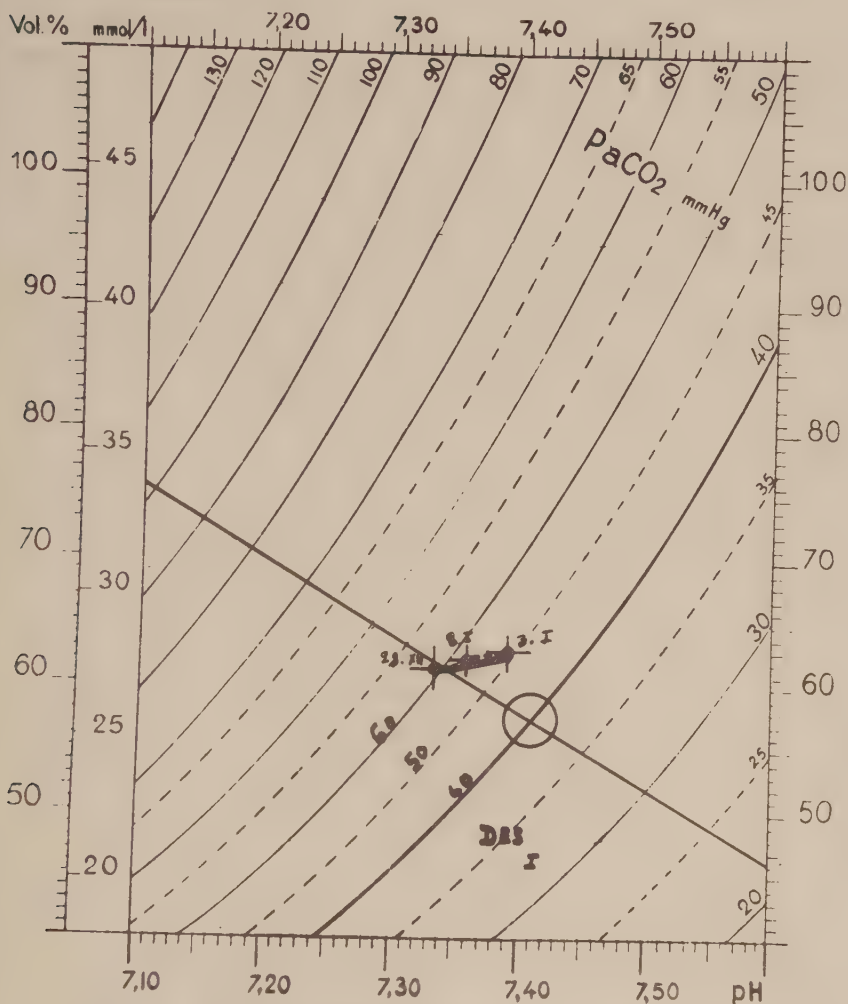
Le 7 II : Bronchoscopie

Le 8 II : Diamox, 2 comprimés.

Du 9 au 13 II : Toujours au Micorène , sans Diamox

Date : _____

CO₂ total plasma



Du 29 XII au 3 I : Micorène, 8 ampoules par J. en 2 perfusions IV de 4 h.
corticoïdes

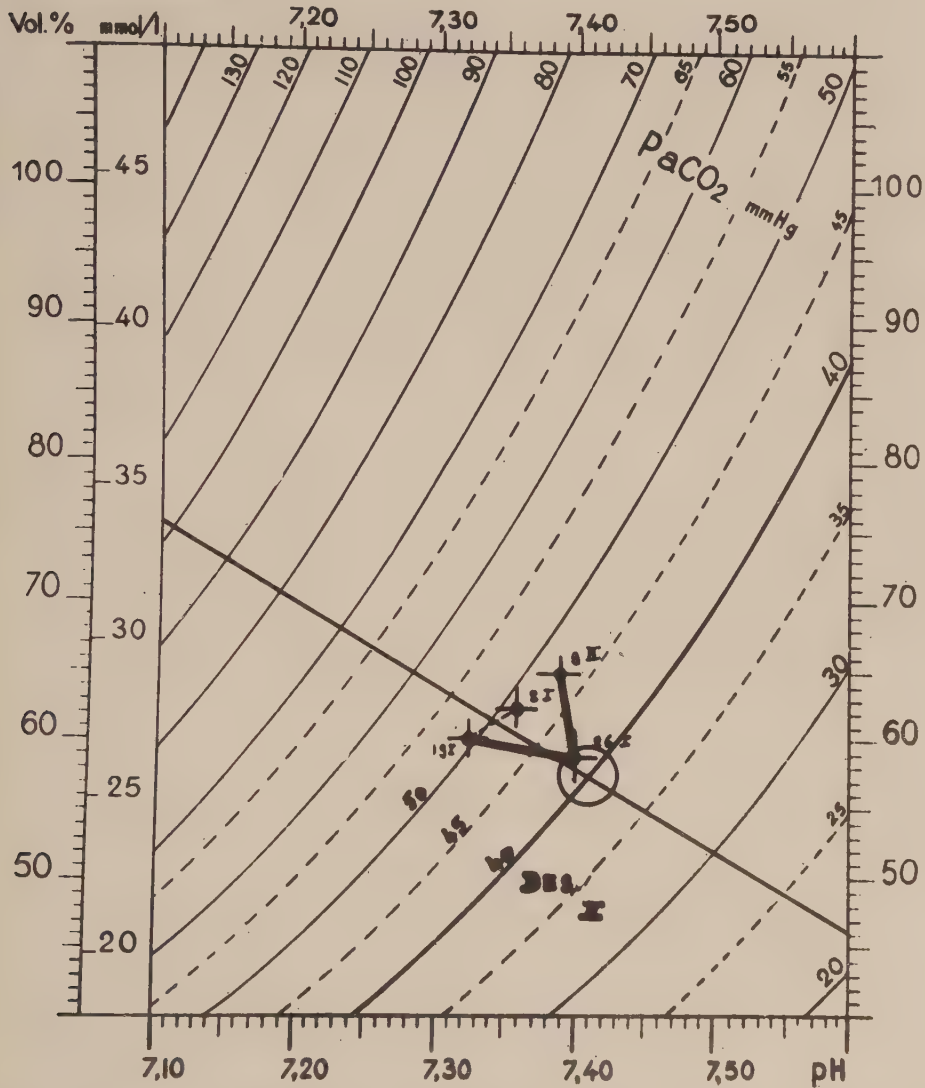
Du 3 au 8 I : Même traitement

CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : DES N° L

Prénoms : _____ Date : _____

CO₂ total plasma



Du 8 I au 19 I : Interruption du Micorène. Même traitement par ailleurs.

Du 19 au 26 I : Reprise du Micorène, 8 amp. par J. en 2 perfusions IV de 4 heures. PCO₂ passe de 50,2 à 42 mmHg

Du 26 au 9 II : Un encombrement se produit sous Micorène : la PCO₂ pass

Les diagrammes n° 11 et 12 concernent le malade n° 11 ils montrent également que l'administration de Micorène provoque une diminution modérée, mais néanmoins significative de la PCO₂. Cependant sur le diagramme n° 11 on observera que la baisse de la PCO₂ semble s'être poursuivie malgré l'arrêt du Micorène le 30 janvier.

c) Malades traités par l'association de Mirocène et d'un respirateur.

A priori l'association du Micorène à un respirateur nous a paru intéressante dans les cas où les cinq conditions que nous nous sommes fixées pour administrer le Micorène sont à peu près remplies, sauf peut être pour une ou deux d'entre elles. Dans ce cas en effet, il peut être intéressant lorsque le malade n'est pas très gravement atteint d'espacer les séances de respirateur et d'augmenter l'autonomie respiratoire du malade en administrant du Micorène. Ainsi les soins sont-ils plus faciles et des heures suffisantes de sommeil sont-elles possibles chaque nuit sans que l'on ait à réveiller le malade trop souvent pour le mettre sous respirateur.

Dans ces conditions le graphique n° 13 représentatif de la condition respiratoire du malade n° 23, entré à l'hôpital le 17 novembre en coma vigil, montre malgré des oscillations de la PCO₂ le 12 décembre dues à une poussée temporaire de bronchorrée, non infectieuse, l'évolution générale du point représentatif en direction du cercle indiquant les limites de la normale. Il est intéressant de noter que dès le 23 novembre ce malade n'avait que deux à trois séances de respirateur, la nuit et qu'il pouvait ainsi dormir suffisamment.

EN RESUME, l'étude analytique des observations de malades traités au Micorène, montre les faits suivants.

- Chez une première catégorie de malades, répondant strictement aux cinq conditions que nous nous sommes fixées au début de ce chapitre, pour légitimer, en clinique, l'emploi d'un analeptique comme seul traitement ventilatoire, en plus de la kinésithérapie, le Micorène apporte le plus souvent une baisse satisfaisante et régulière de la PCO₂ que l'on ne peut juger qu'à assez long terme, c'est-à-dire en faisant abstraction des inévitables oscillations qui peuvent se produire d'un jour à l'autre chez ces grands instables ventilatoires.

- Dans une deuxième catégorie de malades, le Micorène a été administré de façon intermittente au cours de certaines périodes du séjour du malade à l'hôpital, lorsque ces malades rentraient dans le cadre des cinq conditions nécessaires. Presque toujours le Micorène a permis d'obtenir une baisse intéressante de

la PCO₂ dans ces conditions.

- Dans une dernière catégorie de malades, qui ne répondaient pas à une ou à deux des cinq conditions d'administration des analeptiques, nous avons cependant administré le Micorène en l'associant cette fois-ci à un respirateur. L'un de ces malades, dont l'observation est exposée sur un diagramme de Davenport, a présenté ainsi une amélioration progressive très satisfaisante de sa condition ventilatoire, tout en ayant une autonomie respiratoire nocturne suffisante pour assurer un sommeil convenable à partir du 5^e jour de son traitement.

Ces trois catégories de malades correspondent finalement aux trois ordres d'indications du Micorène en pratique.

Nous ajouterons que chez la plupart de nos malades traités par le Micorène en perfusion intraveineuse nous avons appliqué conjointement une oxygénothérapie prudente, soit sous forme d'oxygénosols, soit par voie nasale à la dose de 2 litres à trois litres/minute. L'analeptique a donc permis de pratiquer cette fois-ci sans danger de dépression respiratoire une oxygénothérapie prudente mais suffisante pour améliorer la saturation d'oxyhémoglobine.

II - Conduite thérapeutique observée en 1962 chez 43 malades atteints de décompensation respiratoire aiguë.

De janvier 1960 à juillet 1961 nous avons utilisé le Micorène sans employer de méthode particulière, et sans sélectionner à vrai dire nos indications. Il va sans dire que dans ces conditions les résultats observés ont été très variables, souvent brillants, souvent aussi décevants. Parallèlement c'est pendant cette période que nous avons mené l'expérimentation des perfusions et des injections intraveineuses citées au chapitre trois et au chapitre quatre. C'est ainsi qu'en 1962 nous avons été amenés à être beaucoup plus restrictifs dans nos indications qui étaient très sélectionnées d'après les cinq conditions citées au début de ce chapitre, condition d'encombrement, de rigidité thoracique, de souffrance cardio-vasculaire et cérébrale, et enfin de PCO₂. En outre un certain nombre de cas de décompensation respiratoire de gravité modérée, n'ont été traités ni par les analeptiques, ni par les respirateurs. Nous avons pensé que dans ces cas nous pouvions faire un traitement uniquement médicamenteux, associé bien entendu à la kinésithérapie, au traitement de désencombrement, au besoin à une bronchoaspiration.

A - Sélection des cas traités

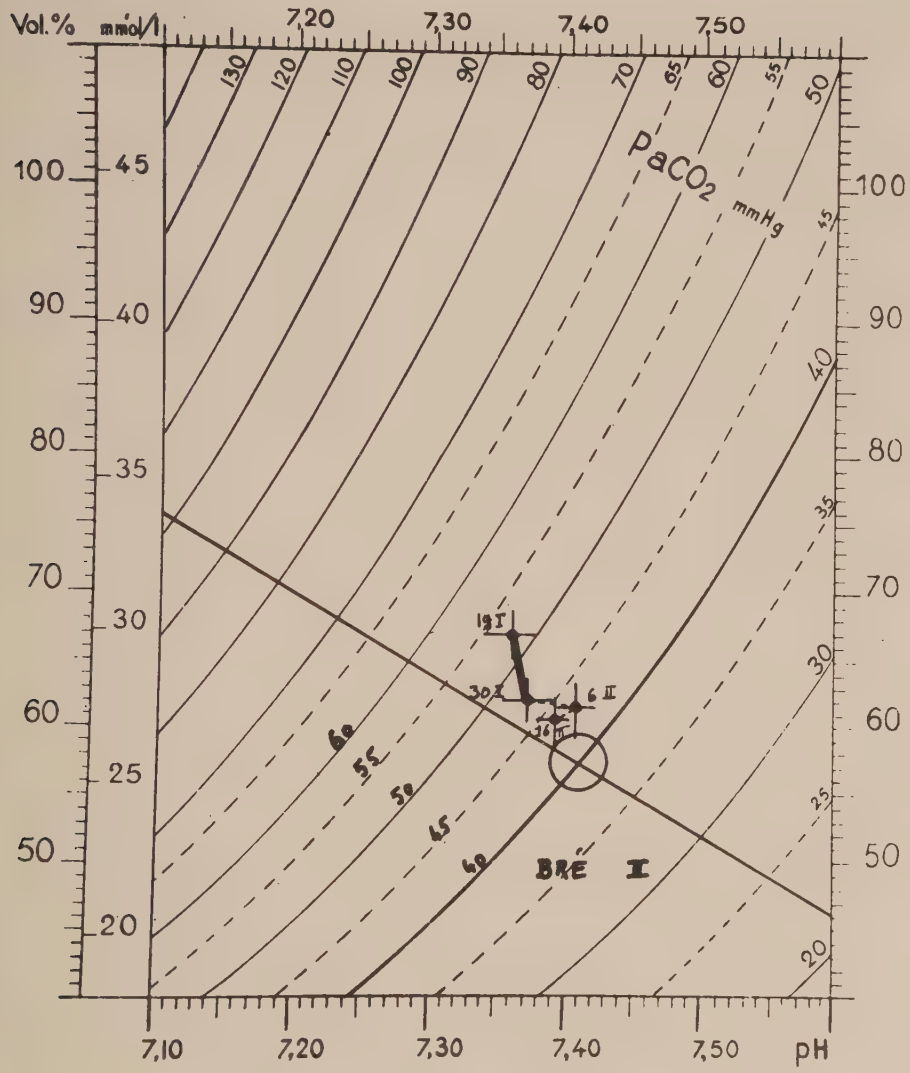
Comme le montre le tableau I, et le tableau 2, les 43 cas de décompensation respiratoire aiguë, traités pendant l'année

CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom : BRE No 1

Prénoms : Date :

CO₂ total plasma



Du 19 I au 30 I ; Micorène en perfusion IV de 4 ampoules en 4 h. par jour.
Du 1er II au 16 II ; Pas de Micorène .

CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

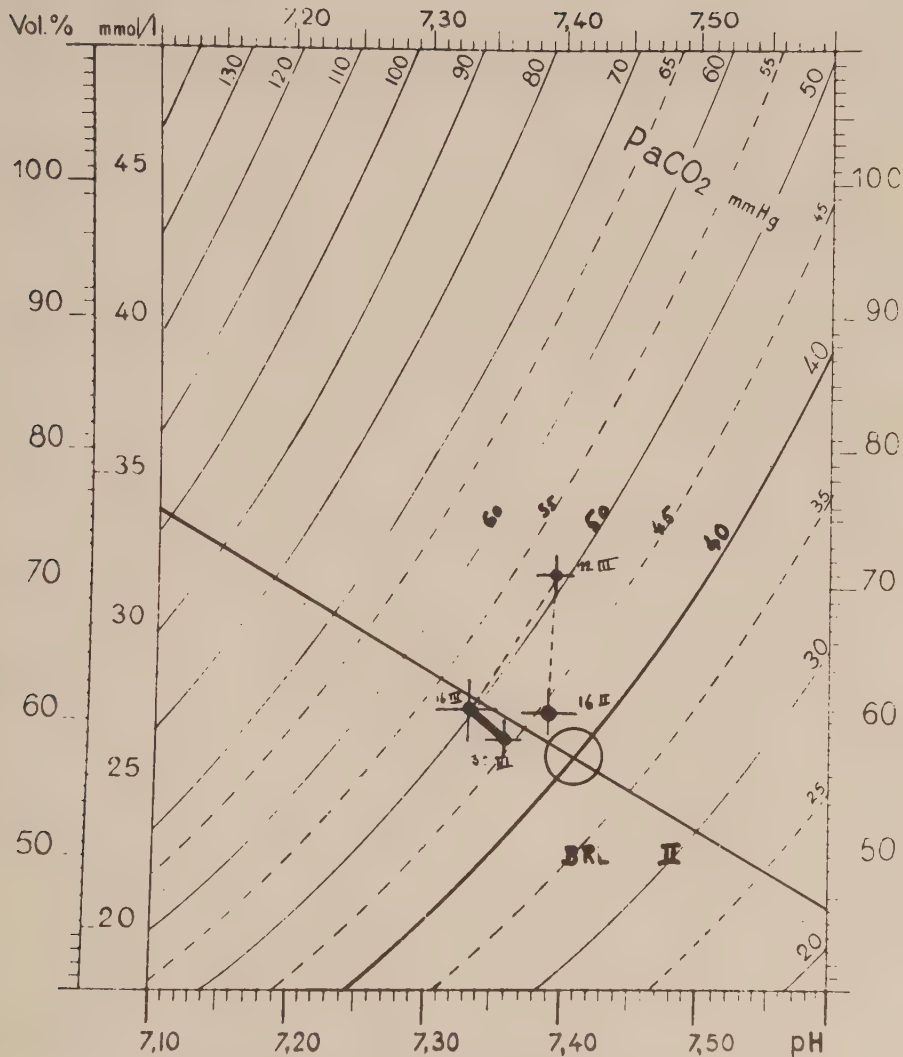
Nom : BRÉ

N° 2.

Prénoms :

Date :

CO₂ total plasma



Du 20 II au 12 III : Micorène buccal "symbolique" : 40 gttes p. j.

Du 13 au 16 III : pas de Micorène .

Du 17 au 30 III : Micorène , 160 gttes par jour , soit 600 mg.

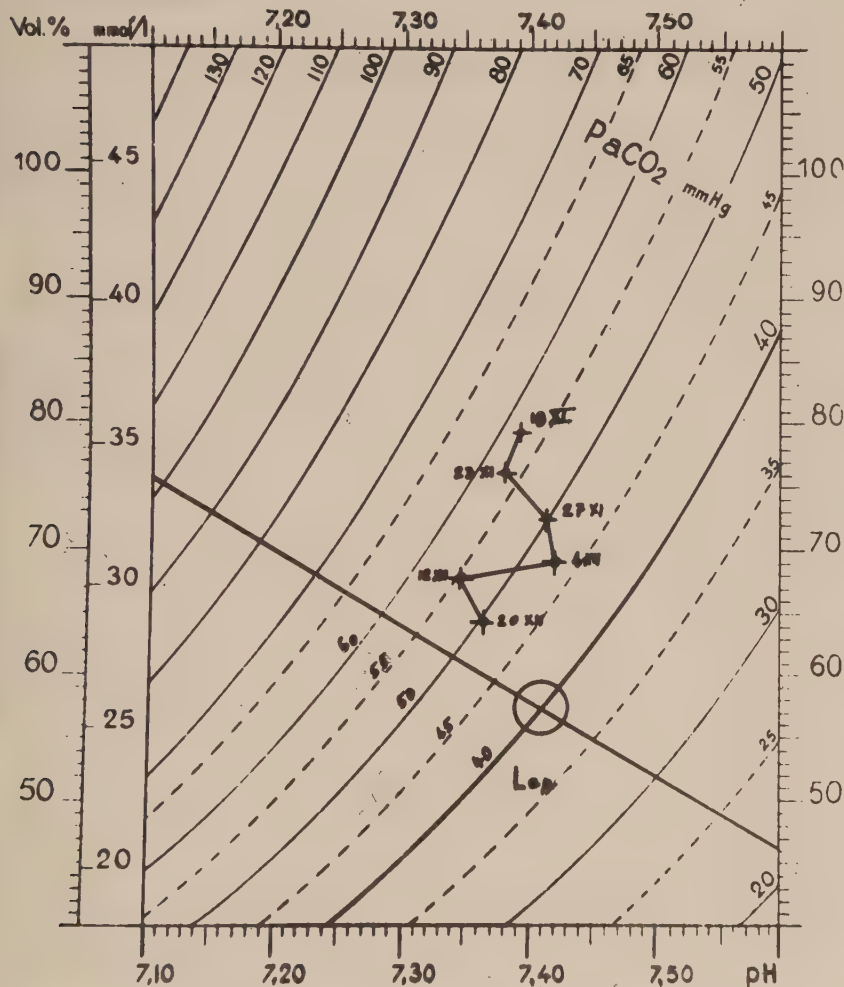
CENTRE
HOSPITALIER
DU HAVRE

Nom :

Prénoms :

Date :

CO₂ total plasma



Entré en "coma vigil" le 17 XI ; sorti du coma le 18 XI .

Respirateur : Bird 20 min. par demi-heure
Micorène associé ; une perfusion IV de 3 ampoules par J.
et une injection IM de 2 ampoules le SCIR .

Antibiotiques , Dépomédrol .

43 DECOMPENSATIONS RESPIRATOIRES AIGUES

	GRAVITE	
	MODEREE	IMPORTANTE
$\overline{CV}$ en % = écart-type = intervalle de confiance = comparaison des moyennes =	82,2 % 13 $82,2 \pm 10,85$ $t = 18,15$ $t_{0,01} = 2,85$	66,2 % $20,07_+$ $66,2 - 12,03$
$\overline{VEMS}$ en % = écart-type = intervalle de confiance = comparaison des moyennes :	42,6 % 26,57 $42,6 \pm 22,06$ $t = 9,51$ $t_{0,01} = 2,83$	33,72 % 13,71 $33,72 \pm 7,61$
$\frac{VR}{CT}$ = écart-type = intervalle de confiance = comparaison des moyennes =	43 % 12,52 $43 \pm 7,23$ $t = 2,08$ $t_{0,05} = 2,12$	45,82 % 12,56 $45,82 \pm 15,59$ et $t_{0,10} = 1,74$
$\overline{PaCO_2}$ = écart-type = intervalle de confiance = comparaison des moyennes =	57,87 14,05 $57,87 \pm 5,58$ $t = 22,55$ $t_{0,01} = 2,76$	61,9 12,93 $61,9 \pm 11,2$

TABLEAU N°1

43 DECOMPENSATIONS RESPIRATOIRES AIGUES DE GRAVITE :

MOYENS EMPLOYES	MODEREE = 8 cas	MOYENNE = 12 cas	GRANDE = 23 cas
RESPIRATEUR (20)	Poliomat	(13) (18) (40)	(32) (1) (9)
	Bird	(8)	(31) (28) (42) (14)
	Spiomat	(21) 5 cas	(39) (37) (35) (43) (19) (17) (10) (30) 15 cas
MICORENE SEUL (3)		(12) (5) (15) 3 cas	
MICORENE + RESPIRATEUR (7) (B, S, P)		(20, B) 1 cas	(23, B) (3, S puis P) (27, B) (2, P) (4, P) (41, P) 6 cas
(11+2) seulement : kinésithérapie déclive bronchoscopie etc.	(11) (7) (26) (25) (29) (38) (22) (16) 8 cas	(24) mal asthmatique (36) (34) 3 cas	(33) (collapsus avant mise au respirateur) (6) (asphyxie terminale d'un grand tbc.)

TABLEAU N° 2

1962, ont été classés en trois catégories de gravité croissante. Il s'agit là d'une classification purement clinique, faite à l'entrée du malade à l'hôpital, et qui se base sur les quatre groupes de symptômes suivants :

- I - Les signes respiratoires : degré d'encombrement, de cyanose, de dépression de la ventilation, irrégularité éventuelle du rythme respiratoire,
- II - Les signes cardio-vasculaires : importance des oedèmes de l'hépatomégalie, de la tachycardie, un reflux hépato-jugulaire, un signe de Harzer;
- III - Les signes de souffrance du système nerveux central : et en particulier troubles de la conscience au moindre degré somnolence, à un degré supérieur, troubles de l'orientation, bouffées hallucinatoires, et à un degré maximal, signes précomateux ou même coma complet.
- IV - Quelque temps après l'admission du malade la PCO₂ vient apporter également un élément d'appréciation de la gravité de la décompensation respiratoire.

Finalemnt cette classification, qui porte sur quatre points d'appréciation dont un seul est mesurable, correspond assez bien au degré d'altération des valeurs spirographiques, comme le montre le tableau n°3 où l'on voit que entre le groupe de malades de gravité modérée et le groupe, de malades de gravité la plus importante, il existe une moyenne de capacité vitale qui va de 82,2 % des chiffres normaux de Nancy à 66,2 %. Le test appliqué à la comparaison de ces moyennes montre qu'elles sont significativement différentes malgré une dispersion importante comme en témoignent l'écart-type et l'intervalle de confiance de la moyenne. Le VEMS est de 42,6 % pour le groupe de gravité modérée contre 33,72 % dans le groupe sévèrement atteint. Là aussi malgré la dispersion des chiffres dans ces deux groupes, la différence des moyennes paraît significative. En ce qui concerne le rapport $\frac{VR}{CT}$ la différence des moyennes n'est pas significative. Enfin en ce qui concerne la pression partielle de CO₂ artériel la différence des moyennes relativement peu importante est néanmoins significative.

On peut donc en déduire qu'en ce qui concerne au moins les groupes les plus extrêmes, correspondant à une gravité modérée d'une part, au degré de gravité le plus important d'autre part, la définition de ces degrés de gravité d'après les symptômes cliniques, avec toute l'imprécision d'appréciation qu'elle comporte, ces symptômes étant la plupart du temps non mesurables, correspond néanmoins en partie à des altérations spirographiques

d'un degré de gravité également assez différent. C'est d'après cette sélection, faite d'emblée, que s'établit la thérapeutique, qui comporte ou qui ne comporte pas de thérapeutique spécifique ventilatoire, et dans le cas où un traitement spécifiquement ventilatoire est appliqué, il comporte soit l'emploi d'une prothèse respiratoire, soit celui d'un analeptique seul ou associé à la prothèse ventilatoire d'emblée.

B - Les thérapeutiques appliqués aux trois groupes de gravité croissante.

Le tableau n° 2 montre les moyens employés dans ces trois groupes cliniques. Le respirateur seul a été employé dans cinq cas sur douze dans le groupe de gravité moyenne, et dans quinze cas sur vingt trois dans le groupe de gravité la plus grande. Le Micorène seul a été employé trois fois sur douze dans les cas de gravité moyenne. Le Micorène associé au respirateur a été employé une fois sur douze dans les cas de gravité moyenne et six fois sur vingt trois dans les cas de gravité la plus grande. Enfin les moyens médicaux seuls avec les techniques habituelles de désencombrement ont été employés huit fois pour huit cas de gravité modérée, et trois fois dans les cas de gravité moyenne. A vrai dire, dans le groupe de gravité la plus grande, il faut extraire des vingt trois cas deux cas où aucun traitement spécifiquement ventilatoire n'a eu le temps d'être mis en route. Il s'agit des cas n° 33 où un collapsus cardio-vasculaire s'est déclenché avant la mise sous respirateur, et du cas n° 6 qui concernait l'asphyxie terminale d'une longue évolution très sévère d'une tuberculose cachectisante.

En fait on peut considérer que 41 cas de décompensation respiratoire aiguë ont été traités dont 21 cas de haute gravité .

Le tableau n° 3 montre avec les mêmes divisions selon la gravité des cas, le nombre de cas traités et les résultats obtenus. L'examen des tableaux n° 2 et 3 amène les remarques suivantes :

- 1 - 11 cas ont été traités uniquement par une thérapeutique médicale. Tous les résultats ont été satisfaisants ce qui s'explique d'emblée, par le fait, que s'ils n'avaient pas été favorables nous aurions traité ces malades soit par le respirateur, soit par l'adjonction du Micorène à leur traitement médical. Il va sans dire que nous aurions pu d'emblée traiter ces malades par l'association du Micorène au traitement médical. C'est dans un but de comparaison que nous ne l'avons pas fait. Il est certain que les indications trop restrictives du Micorène, en pareil cas,

43 DECOMPENSATIONS RESPIRATOIRES AIGUES DE GRAVITE

	MODEREE = 8 cas	MOYENNE = 12 cas	IMPORTANTE = 23 cas
RESPIRATEUR (20)		Nb de cas Résult.	Nb de cas Résult.
		2 Bon	5 Bon
		3 Amélio.	7 Amélio.
		Nul	1 Nul
MICORENE SEUL (3)		DC	2 DC
		total = 5	Total = 15
		3 Bon	
		Amélio.	
MICORENE ET RESPIRATEUR (7)		Nul	
		DC	
		Total = 3	
		1 Bon	1 Bon
TRAITEMENT : Kinésithérapie déclive bronchoscopie etc; ; (II)	Nb de cas Résult; 8 Bon amélio Nul DC Total = 8	Amélio.	1 Amélio.
		Nul	1 Nul
		DC	3 DC
		Total = 1	Total = 6
		2 Bon	2 décès d'emblée (collapsus)
		1 Amélio.	
		Nul	
		DC	
		Total = 3	

TABLEAU N° 3

sont à réformer et qu'actuellement nous aurions traité ces 11 malades par le Micorène associé à la thérapeutique médicale non spécifique. Les résultats peut être n'auraient pas été meilleurs en fin de compte, mais il est probable qu'ils auraient eu des chances d'être plus rapidement obtenus, et ce bénéfice nous paraît justifier pleinement l'emploi du Micorène en pareil cas. C'est dire qu'en réalité l'emploi du Micorène seul, associé au traitement médical, se justifiait pleinement dans 14 cas sur 41.

- 2 - L'association du Micorène et d'un respirateur, pourrait paraître a priori faire double emploi. Cette association nous a paru intéressante dans 7 cas sur 41, un cas de gravité moyenne et six cas de haute gravité. Cette association permet souvent d'obtenir une meilleure autonomie respiratoire, elle permet au bout de quelques jours, quelquefois d'emblée, d'interrompre l'emploi du respirateur pendant la nuit et de permettre un sommeil suffisant. Nous avons remarqué en effet qu'au bout de trois à quatre jours, lorsque les malades ont repris conscience, le manque de sommeil dû à l'emploi permanent du respirateur jour et nuit, finit par être péniblement ressenti. De plus au cours des perfusions de Micorène une oxygénation prudente peut être continuée. Dans les six cas de haute gravité il y avait également dans la prescription du Micorène associé au respirateur le souci de réaliser un traitement maximal.
- 3 - En ce qui concerne les cas de gravité moyenne (12 cas) cinq ont été traités par le respirateur, trois par le Micorène seul, un par le Micorène associé au respirateur, et trois par le traitement médical non spécifique. Cette diversité thérapeutique s'explique par le fait que parmi les douze cas il y avait des malades qui ne répondaient pas exactement aux cinq conditions que nous nous étions fixés pour employer le Micorène seul, six malades répondaient à ces conditions, trois ont été traités par le Micorène et trois par le traitement médical non spécifique. Les six autres malades présentaient des conditions un peu à la limite de ce que nous nous étions fixés pour poser les indications et nous avons préféré employer le respirateur seul ou associé au Micorène.
- 4 - Dans la catégorie de gravité la plus importante, parmi 21 cas où un traitement spécifiquement respiratoire a eu le temps d'être mis en route nous observons cinq décès : deux parmi les 15 cas traités au respirateur seul, et trois parmi les six cas traités par le respirateur associé au Micorène. Cette dernière proportion semble un peu supérieure, simplement parce que cette catégorie de malades traités par l'association du Micorène et du respirateur, correspondait à un groupe dont la gravité de la décompensation respiratoire

était particulièrement sévère, et où le souci d'une thérapie maximale avait fait prescrire cette association de traitement respiratoire.

- 5 - Dans notre statistique de 43 cas traités en 1962, la trachéotomie n'a été pratiquée qu'une fois. Nous sommes en effet très restrictifs en ce qui concerne ses indications suivant en cela les directives données par l'expérience de l'école de Nancy. En effet chez les insuffisants respiratoires qui sont exposés à faire des poussées de décompensation aiguë saisonnière, plusieurs années de suite, les nécessités d'une éventuelle trachéotomie itérative posent les problèmes très sévères des séquelles trachéales qui s'en suivent. D'autre part chez ces malades extrêmement fragiles, chez qui le collapsus cardio-vasculaire se déclenche parfois pour des causes minimes, chez qui des arrêts cardiaques sont à craindre, nous pensons que la trachéotomie constitue un choc opératoire qui n'est pas négligeable, de plus les difficultés de la trachéotomie ne sont pas toujours minimes chez ces malades qui ont une importante distension veineuse. Enfin chez ces malades qui ont un arbre bronchique fortement infecté de façon chronique, il est certain que les complications infectieuses locales au niveau de la plaie de trachéotomie ne doivent pas être étrangères aux séquelles de cette thérapeutique, où l'on observe avec une grande fréquence des processus de chondrite.

Enfinement dans la plupart des cas nous pratiquons comme à Nancy une réanimation au masque après au besoin une bronchoaspiration parfois nous pratiquons une intubation trachéale de courte durée sous corticoïdes.

- CONCLUSIONS -

C'est le nombre croissant des décompensations respiratoires chez les emphysémateux, les scléreux et les bronchiteux chroniques arrivant au Centre Hospitalier du Havre, qui nous a incité à faire ce travail. L'importance d'un traitement précoce et efficace n'étant plus à démontrer, nous avons voulu voir la part que l'on pouvait donner au Micorène dans cette thérapeutique et surtout quelles étaient les limites de son emploi.

Dans un premier chapitre nous avons essayé de faire un rappel physio-pathologique de ces décompensations à la pathogénie si complexe. Les troubles de la ventilation sont dus à des perturbations des différentes régulations (nerveuses, biologiques) ou à des modifications anatomiques se répercutant sur les précédentes. Toutes ces constatations aboutissent à prouver que si la maladie est complexe, le traitement ne l'est pas moins. Il en ressort qu'un analeptique à action centrale, comme l'est le Micorène, doit avoir des indications chez ces malades à condition que certains caps ne soient dépassés.

Après un exposé pharmacologique, qui n'est autre que la revue des principaux travaux publiés à ce sujet, nous présentons notre essai personnel tant expérimental que clinique.

I - Etude expérimentale.

=====

Elle se divise en deux parties :

A - Action sur la ventilation :

Nous avons recherché l'action d'une injection IV d'une ou deux ampoules de Micorène sur la ventilation-minute, la consommation d'oxygène et sur les volumes pulmonaires. Nous avons pris deux groupes de sujets : le premier constitué par des individus sains et le second par des emphysémateux (le diagnostic étant porté sur les tests spirographiques). Les résultats ont été les suivants :

1°) La ventilation-minute est augmentée. Cette élévation étant due surtout à une augmentation du volume courant, alors que la fréquence ne varie pas.

2°) La consommation d'oxygène n'est pas significativement modifiée par l'administration de la drogue.

3°) Les variations sur les volumes pulmonaires ne sont pas constantes et ne peuvent donc pas aboutir à des conclusions bien précises.

Lors de cette étude sur la ventilation, la tolérance du produit nous a paru bonne à condition que l'injection soit faite très lentement. Cependant il est à noter l'existence de phénomènes secondaires (nausées, prurit, malaise général, paresthésies, brûlures) qui font que son emploi en injection IV directe a été contrindiqué.

B - Action sur la capnie.

Chez huit malades, dont le taux de capnie n'était pas trop élevé, nous avons recherché l'action d'une perfusion IV d'une ampoule et demie de Micorène dans 125 à 250 cc de sérum glucosé isotonique en une heure et demie soit une ampoule à l'heure. Nous avons observé six fois sur huit une variation significative de la pression artérielle de CO_2 , avec une chute moyenne de 3,13 mmHg. Parallèlement, on note chez les même malades, une augmentation de la réserve alcaline allant de 2 vol% à 6 vol% (en moyenne 3,5 vol%).

II - Etude clinique.

=====

Parallèlement à l'étude expérimentale, en 1961, nous avons commencé nos essais cliniques sans systématisation, un peu à l'aveuglette, afin de poser les conditions d'emploi de l'analeptique. Puis, en 1962, nous avons sélectionné nos indications, en nous basant sur les cinq critères suivants, que nous nous sommes fixés :

- PaCO_2 inférieure à 65 mmHg.
- encombrement bronchique modéré et estimé accessible à une thérapeutique courante, telle que la kinésithérapie, les bronchodilatateurs, les corticoïdes, au besoin après une ou au maximum deux séances de broncho-aspiration.
- dès l'inspection et la palpation, une rigidité thoracique d'importance modérée.
- absence de signes cliniques importants d'hyposystolie droite.
- troubles de la conscience ne dépassant pas le stade de la simple somnolence.

Ces conditions que nous nous étions fixées au préalable, font que parmi les 43 décompensations respiratoires reçues en 1962, les cas traités par l'analeptique sont si peu nombreux.

Le traitement administré l'a été sous forme de perfusion

intra-veineuse de sérum glucosé isotonique, prolongées, dans lesquelles nous avons mis quatre ampoules de Micorène. Le rythme de la perfusion, soigneusement contrôlé, était réglé de telle sorte qu'une ampoule passe en une heure. Les malades ont reçu en général, des doses variant entre 12 et 16 ampoules par jour.

Ainsi sur 43 décompensations respiratoires traitées en 1962, nous avons utilisé le Micorène :

- seul, 3 fois dans des cas de décompensation moyenne; le résultat fut spectaculaire.

- en association avec un respirateur, 7 fois. Les résultats furent de deux succès, et une amélioration. Dans un cas le résultat fut nul. Dans les trois derniers cas nous avons enregistré trois décès.

- d'autre part, dans onze cas, nous n'avons utilisé qu'une thérapeutique non spécifique (respirateur ou analeptique n'ont pas été employés). Les résultats furent cependant bons. Mais il est permis de penser que l'adjonction de Micorène aurait permis une amélioration plus rapide.

III - En résumé , le Micorène nous paraît avoir une indication
 ===== très valable dans le traitement des décompensa-
 tions respiratoires à condition de ne pas dépasser certaines limites.

N°	Noms	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
1	Mr. P... M 60 ans	TP, BC, E 1951	E: 6/6/62 S: 22/1/62 C.P.C.	encombrement dyspnée ++ cyanose ++ expector. ++	Bdc sourds reflux h-j souf. syst. +surcharge	H.V.D.	Réflexes Nx sommolence désorienté	92 97,5 . 89	62 47 61	antibiotiques corticoïdes Daranide° Clk cédilamide	Poliomat 10' 2 fois/h Bronchoscopie inflammation + encombrement	trois crises d'épilepsie. défaillance cardiaque	défaillance surmontée persistance d'un léger encombrement	CV = 2100 VEMS = 945 VR = 36% CT =	Nette amélioration tant biologique que clinique	Acte de Dcd circon
2	Mr. B... A 60 ans	TP, BC, E	Dcd 5/5/62	décompensé cyanose hypercapnie	défaillance cardiaque finale	défaillance cardiaque	sommolence	91 . 98 88	64 56 68 71	antibiotiques diurétiques corticoïdes	Poliomat 10'x2 kinésithérapie MICORENE I2a/j.	syndrome douloureux abdominal	amélioration légère créneau ++	CV = 1545 VEMS = 450 VR =	Décès	Décès défaill cardi
3	Mr. H... M 72 ans	E, CPC.	E: I3/12/61 S: 17/12/62 CPC	cyanose oedème m. inf. encombrement expector. ++	oligurie urines foncées	surcharge du VD	conscience intacte	85 82 94	62 48 61 47 68	antibiotiques diurétiques Daranide° MICORENE	Spiromat puis poliomat et enf. MICORENE	défaillance cardiaque	Spiromat mal toléré Poliomat bien mieux	? suffisamment amélioré	quitte le service suffisamment amélioré	Acte de Dcd circon
4	Mr. M... M 54 ans	TP bilat. 1959	I-V 1962 Dcd VI/62 en Ih	Dyspnée effort expector. ++ cyanose, toux encombrement	Insuf. c. dr. QRS VERTICAL ischémie diff intacte	surcharge VD éthylisme ch conscience	91 96	67 46	antibiotiques corticoïdes cédilamide Naturine 2c/j.	kinésithérapie Poliomat 10'x2 -satrice = /heure MICORENE	alcalose compen Daranide°	oedèmes - expector. - cyanose modérée	CV = 2700 VEMS = 49% VR = 37% CT =	7/VI/62 collapsus encombrement décès	Décès défaill et ins respir	
5	Mr. H... E	Insuf. ch. partiel rhinite spasmod.	8 nov. 1962 Insuf. aigue	encombrement cyanose semi-comateux expector. ++	tachycardie Bdc sourds pas de ref.	R.A.S.	semi-coma	91 94,5	69 41	antibiotiques corticoïdes Naturine° puis Diamox°	kinésithérapie MICORENE 2 x 4 ampoules en perf. vein.	Augmentation de l'alcose ph 7,45 = Diamox°	Très bon	VEMS = 22% CV =	Encore hospitalisé	Doit s avec t d'ent
6	Mr. J... E 52 ans	TP 1951 PNODr.	E: 26/3/62 S: 3/4/62 Dcd	dyspnée ++ cachexie hyperpyrexie BK ++	cachexie	tachycardie sinusale	EEG; signes de souffr. cérébralé	95	63	antibiotiques	0	Insuffisance aigue par destruction du poumon gauche	médiocres	? Décès par cachexie	Traitement d'une irrégul par le	
7	Mr. ... A 62 ans	Pleurite G LSD 1958 foithél.	E: 21/5/62 S: 1/9/62	dyspnée, toux asthénie cavité som. d.	R.A.S.	H.A.D.	R.A.S.	48,5	48,5	médications symptomatiques	R.A.S.	R.A.S.	Bons	CV = 71,5 VEMS = 29%	Actue à l'ho de l'ho	
8	Mr. L... M 63 ans	Bronchite	E: 25/5/62 S: 14/6/62 Insuff. aig.	dyspnée cyanose infiltrat sommet dr.	oedème memb. inf.	C.P.C.	somnolent	92	61,2 47	antibiotiques corticoïdes Diamox° injec.	kinésithérapie Bird	Bonnes suites	Bons	CV = 77% VEMS = 47%	Bons sortie préma du malade	Actuel hospita pour no
9	Mr. D... J 62 ans	Bronchite	E: 28/4/62 Dcd 6/7/62	encombrement dyspnée ++	Bdc sourds S. de Harzer oligurie oed. m. inf.	Ischémie diffuse	troubles de la conscience	94,5 96,5	59 47	Traitement général + réalimentation car dénutrition	Poliomat	Décès Troubles électrolytiques Infarc. myocardi.	Médiocre	? Décès	Atteint viscé assoc	
10	Mr. D... A 61 ans	?	E: 10/5/62 Dcd 22/5/62	coma carus cyanose resp. superf.	arythmie oedèmes	ischémie dr.	coma carus hémiplegie droite	77 97	67 71	antibiotiques corticoïdes Diamox° inj.	Bird = résultats Spiromat = bons résultats oedèmes-encombrement = trachéotomie-hémipl. dr.	bons-décyanosée régression des trachéotomie-hémipl. dr.	? Décès			
11	Mr. B... J 36 ans	TP Bk +	E: 4/II/62 S: 11/II/62	Emphysème diffus	tachycardie	surcharge VD	R.A.S.	91 96	45 52 45	Médications symptomatiques antituberculeux	kinésithérapie	Bons	Bons	CV = 76% VEMS = 20% créneau ++	Quitte le service sans permission	Actuel hospita pour no
12	Mr. B... L 35 ans	TP, asthme	Diverses hospitali. pour bilan	Hypercapnie	signes discrets d'ins. card.	R.A.S.	R.A.S.	95 96	49 52	antibiotiques corticoïdes Daranide°	MICORENE mal toléré	Baisse de la réserve alcal.	Bons	0	Bons	Actuel hospita pour no
13	Mr. D... E 70 ans	TP 1955 Insuf. Re	E: août 1961	Insuf. Chron.	R.A.S.	R.A.S.	sommolence	96 94	52 43	antibiotiques analeptiques MICORENE	Poliomat intermittent	favorable	amélioration	amélioration	Insuffi respir chronic	
14	Mr. H... G 56 ans	BC Emphysème	Défaillance cardiaque pres. abolie	cyanose expector. 50cc respiration pres. abolie	oedème m. inf oligurie Bdc norm.	surcharge VD	Torpéur légère	(appareil en panne)	58 50	antibiotiques théophylline ouabaine diurétiques	Bird ++ kinésithérapie	Tt général diurèse++ Bird: cyanose O torpeur dispar.	Bons	CV = 95% VEMS = 47% VR = 48% CT =	Nécessité d'un traitement d'entretien	Seule ventil fait ré cyanose
15	Mr. L... V 64 ans	BC depuis 2 ans	E: 17/1/62 Insuf. resp.	asthénie ++ cyanose encombrement modéré	hépatomég. arythmie reflux hép- jugulaire	tachyaryth. ischémie surcharge G	R.A.S.	91 95	56 45	antibiotiques corticoïdes vaccinothérapie diurétiques	kinésithérapie bronchoscopie MICORENE 2 x 4 amp./24h.	amélioration progressive	Régularisation du poids à 90 après six mois	VEMS = 53% VR = 50% CT =	Favorable après six mois	Résultat du MICO rôle kinés
16	Mr. L... R 36 ans	BC TP 1953 séq. pl. G	épisode infectieux pulmonaire discret	ronchus bilatéraux expectoration modérée	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	92 96	46 36	antibiotiques vaccinothérapie théophylline	kinésithérapie	amélioration progressive disparition de la cyanose	Bons	CV = 68% VEMS = 52% VR =	Départ au bout de 4 mois en bon état	Ce mal retr
17	Mr. L... R 33 ans	TP 1952 thoraco. lob. sup. D C.P.C.	octobre 1962 coma épisode pul aigu	dyspnée ++ cyanose ++ encombrement expect. 500cc	tachycardie auriculaire ventricul. droite	surcharge surcharge	coma complet	77 89	72 70	antibiotiques corticoïdes anticoagulants tonicardiaques	Spiromat amélioration kinésithérapie avec sortie du coma	Moyens	CV = 37% VEMS = 24% VR = 50% CT =	? Hyperte artérie prouvé catéthé		

I = Antécédents du malade
 II = Date et cause d'entrée
 III = Signes généraux
 IV = Signes cardiaques
 V = Signes ECG
 VI = signes nerveux
 VII = Sa O2

VIII = $P_a CO_2$
 IX = Traitement général
 X = Traitement spécifique
 XI = Evolution immédiate (48h)
 XII = Résultats

XIII = Signes spirographiques.
 XIV = Résultats à distance
 XV = Pronostic

N°	NOMS	I	II	III	IV	V	VI	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
18	Mr.L...A 58 ans	BC	Début subaigu	dyspnée cyanose oedème m.inf obésité	gros foie urines +	R.A.S.	somnolence légère	53 46	ANTIBIOTIQUES corticoïdes diurétiques bronchodilat.	kinésithérapie Spiromat Poliomat	amélioration	expect. 25cc oedèmes disp. dyspnée dimi. ronchus	CV = 85% VEMS = 46% VR = 55% CT	cas récent encore en traitement	Importance du régime amaig. et de la sup. du tabac.
19	Mr.M...M 53 ans	DdB bil. CPC BC	Pneumopath. aigue	cyanose expectoration purulente	collapsus galop Dr.	surchargeVD	coma +++	80	antibiotiques diurétiques corticoïdes	kinésithérapie Spiromat Trachéotomie	amélioration lente	sortie du coma collapsus O conscience+	CV = 64% VEMS = 42% VR/CT = 53%	chronicité antibio. + respir.art.	emphysème s'aggravant++
20	Mr.N...H 40 ans	Emphy.sec comitial	Dyspnée imp	dyspnée ++ cyanose ++	R.A.S.	déviations axiales droite	R.A.S.	66 57	antibiotiques théophylline MICORENE la 2 ^e f	kinésithérapie Poliomat MICORENE seul	amélioration persistante rapide	régression de la cyanose	CV = 78% VEMS = 38% VR/CT = 32%	rechute XI/62 en voie amélioration	Asthme sensi. pouss. et MOI comitialité
21	Mr.R...F 65 ans	suppur. bronch. emphy.ult	épisode infectieux	dyspnée cyanose ronchus	R.A.S.	discret retentisse. droit	R.A.S.	58 53	antibiotiques corticoïdes théophylline	kinésithérapie Poliomat puis Poliomat	amélioration progressive	Bon	CV = 71% VEMS = 42% VR/CT = 36%	Etat restant de irritable	AU début Poliomat insuff. -fisant.
22	Mr.T...R 56 ans	BCanci. emphysèmes	E:14/9/62 pous.aigue	dyspnée eff. râles +++ expect.200cc	R.A.S.	retentiss. modéré VD S en V6	R.A.S.	56 51	antibiotiques corticoïdes vaccinothérapie	kinésithérapie Poliomat puis supporté	expectoration amélioration	Bon	CV = 82% VEMS = 21% VR/CT = 61%	en cours de traitement	Perturbations spiropgraphi. sanguines peu
23	Mr.L...E 69 ans	emphysème BC depuis IO ans	expector.O	oedème m.inf hépatomégalie	surcharge OD et VD	surcharge OD et VD	coma carus incon.urine	57 49	antibiotiques corticoïdes théophylline	kinésithérapie MICORENE 3amp/IV +2amp.IM-Bird	amélioration spectaculaire au bout de 24h	Bon	CV = 91% VEMS = 72% VR/CT = 43%	Départ en bon état	?
24	Me.P...C 71 ans	BC et ast ancien	E: AOUT1962 S:20/11/62	dyspnée cyanose +++ subfébrile	tachycardie	R.A.S.	agitation légère	46 40	antibiotiques corticoïdes ++ théophylline	kinésithérapie immédiate = aspiration	amélioration nette après bronchoscopie	favorable au bout d'un mois	CV = 91% VEMS = 72% VR/CT = 43%	?	?
25	Mr.J...E 57 ans	BC,Emphy.	E:5/II/62	dyspnée +++ temp. 40° expect.purul. lobite moy.G	R.A.S.	retentiss. léger VD	somnolence légère	36	antibiotiques vaccinothérapie corticoïdes Diamox	kinésithérapie	résultat rapide	nettoyage subtotal et dyspnée très diminuée	CV = 89% VEMS = 42% VR = 35% CT	Bons en X/62 avec le traitement d'entretien	?
26	Mr.R...H 42 ans	TP anc. extra-pl. Emphy.Ast	E:15/12/62 aigue G Réaction pl	dyspnée +++ cyanose lég. asthénie subfébrile	oligurie	surcharge D progressive	R.A.S.	62 54 4e j 59 8e j	antibiotiques corticoïdes diurétiques tonicardiques	R.A.S.	amélioration rapide nettoyage	Bon	CV = 71% VEMS = 25% VR = 46% CT	pronostic réserve à distance	R.A.S.
27	Mr.H...L	TP anc. ins.progr. séquel.pl.	E:15/12/62 pneumopat. subaigue	dyspnée expector.50cc déshydraté	I8/12/62 collapsus anurie	surcharge D progressive	torpeur précoma	99,7 ph= 7,15	antibiotiques corticoïdes noradrénaline	bronchoaspirat. sous Levophed MICORENE+Bird	amélioration pulis coma avec mise sous Bird	Dcd	CV = 19% VEMS = 17% VR/CT = 66%	Dcd	Dépression due à l'O2 malgré MICOR
28	Me.L...H 62 ans	TP 1929 Bronc.hiv Art.m.inf	E: 3/1/62 INSUF.aigue	dyspnée encombrement cyanose expect.50cc	oligurie 500cc	bas voltage bloc droit ischémie	somnolence désorientée	59 49	antibiotiques corticoïdes	kinésithérapie Bird:20' /40'	amélioration très rapide	conscience récupérée ECG normal expector. O	CV = 82% VEMS = 42% VR	R.A.S.	R.A.S.
29	Enf.A...D 9 ans	Asthme	janvier 1962 mal asthm.	dyspnée cyanose râles encombrement	tachycardie gros foie	R.A.S.	somnolence	37	antibiotiques corticoïdes théophyl. digit.	R.A.S.	amélioration rapide	très bon	normaux au repos	XI/62:très bon sensibilisé à poussière séjour repos :plume,laine	
30	Mr.B...H 39 ans	séq. TP Emphy.Dr	E: 3/3/62 poussée br. aigue	dyspnée ++ cyanose + expect.200cc subfébrile	tachycardie B2 dédoub. hépatomégal.	hypertrophie OD et VD	R.A.S.	83 49	antibiotiques corticoïdes diurétiques gigitaine	Poliomat Spiromat	amélioration lente	favorable	CV = 46% VEMS = 14%	amélioration maintenue au bout de six mois	facteur cardiaque ++ séquelles pleuropulm.++
31	Mr.B...G 59 ans	BC CPC	E: nov.62 CP aigue	oedèmes expect.m.150 cyphoscoliose	gros coeur oligurie oedèmes	surcharge VD importante	confusion mentale sans rapport	56 56	antibiotiques céclanide Daramide	kinésithérapie Bird inefficace	O	Nul	?	décédé en nov. 1962	confusion mentale-vent. mal fait.
32	Mr.B...A 64 ans	BC	E: 2/5/62 posée bron aigue	t° 38-39°	R.A.S.	surcharge vd	torpeur	89 55	antibiotiques corticoïdes théophyl.-cédil	Poliomat	amélioration lente	amélioration	CV = 89% VEMS = 27% VR/CT = 27%	reprise lég. de dyspnée à l'automne	cas chronique amélioration incomplète
33	Mr.D...G 57 ans	BC	E:21/3/62 Insuf.aigue	cyanose agitation encombrement	TA 20/10 collapsus	R.A.S.	agitation délirium	47	antibiotiques	broncho- aspiration	amélioration	collapsus non récupéré par Levophed	?	Décès	insuffisance respiratoire+ délirium
34	Me.DV...E 54 ans	Asthme infection	épisode aigue	encombrement cyanose expect.diff.	oligurie TA norm.	surchargeVD	agitation discrète	67 45	antibiotiques corticoïdes saignée	kinésithérapie broncho- aspiration	amélioration rapide après broncho-aspir.	Très bon	CV = 65% VR CT = 38%	amélioration maintenue dyspnée pers.	fibrose pulm. poussées inf. encombrement
35	Mr.D...F TP 1947	mai 1962 épisode subaigu	dyspnée moy. encombrement subfébrile expector.+	R.A.S.	surcharge D modérée	coma agonique	70 55	antibiotiques corticoïdes coramine	kinésithérapie Spiromat puis Poliomat	reprise de la conscience en I/4 d'heure	très bon	CV = 78% VEMS = 27% VR CT = 38%	très bon	amélioration	

N°	Noms	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
36	Mr.D...R 56 ans	BC, Emphy Asthme IVD 1959	épisode subaigu	dyspnée +++ cyanose expect. ++	oedèmes m.i. gros foie galop dr. cœur aff.	Insuffisance totale	R.A.S.	93 91	50 49	antibiotiques vaccinothérapie cure déclive expectorants	kinésithérapie respiratoire	amélioration	amélioration	CV = 70% VEMS = 36% VR CT = 59%	En juin 1962 : cœur calmé dyspnée -- oedèmes 0	R.A.S.
37	Mr.D...J 63 ans	BC	E: 7/4/62 épisode aigu	cyanose dyspnée +++ engorgement coma	collapsus TA 5/1	surcharge VD légère	coma presque complet	85 96	58 54	corticoïdes noradrénaline théophylline pas d'antibio.	broncho-aspir. kinésithérapie ventilation ass. mal supportée	amélioration rapide du coma lente de la C.F.R.	hypersotémie anémie et hy- poplaquettose (tifomycine?)	CV = 86% VEMS = 52%	Revenu au bout de 4 m engorgement, cyanose. décès au cours d'une a -sle laryngé pour bron	Tests al retrava
38	Mr.D...R 51 ans	BC	épisode aigu	cyanose nette dyspnée + t° 38°	R.A.S.	ischémie spus-épisc. antéro-sep. H.V.D.	R.A.S.	93 96	53 51	antibiotiques théophylline	kinésithérapie respiratoire	bon résultat	favorable	CV = 100% VEMS = 52%	? Tests al retrava	
39	Mr.D...L 51	Ddb bil. I939	E: 2I/4/62 épisode aigu	expect. 500cc cyanose +++ engorgement T° 39°	TA -II/7 dilatation nette	surcharge OD et VD moyenne	R.A.S.	78 95	52	antibiotiques corticoïdes théophylline	Spiromat imm. puis kinésithérapie	bon résultat	favorable	CV = 68% VEMS = 24% VR = 24% CT = 24%	En X/1962 favorable ++	bronche
40	Mr.F...A 62 ans	BC, Emp.	petite poussée aigue	expector. 500cc oedèmes m.i.	augmenta. volume du cœur	surcharge OD et VD	R.A.S.	appareil en panne	59 48	antibiotiques corticoïdes bronchodilatat.	kinésithérapie ventilation au Poliomat	amélioration	favorable régression des oedèmes	CV = 81% VEMS = 17%	favorable en XII/62	R.A.S.
41	Mr.H...C 52 ans	TP étend. Br-emph.	aggravation progressive de l'insuff. respirat.	dyspnée +++ expector. 500cc	R.A.S.	R.A.S.	R.A.S.	96 96	37 65	antibiotiques corticoïdes tonicardiaques bronchodilatat.	Poliomat MICORENE avait amélioré une poussée	une poussée jugulée par l'analeptique	Nul	CV = 66% VEMS = 21% VR CT = 57%	Décès en avril 1962	Aggravat d'un emp chez un importa
42	Mr.D...	Emph.+BC	E: janv.63 précoma	engorgement cyanose +++ précoma	oedèmes m.i. grds foie psa de rhj	surcharge auri.+ventri. ischémie	précoma	67-82-85 89-91	66-64- -50	antibiotiques corticoïdes Daranide	Broncho-aspir. Bird: 20'/30'	Très bon	Très bon	? malade encore sous traitement	R.A.S.	
43	Mr.H...A	Emph.+BC	E: janv.63	engorgement cyanose +++ rigidité tho. obésité	oedèmes m.i. gros foie tachycardie à 120	surcharge auri.+ventri. ischémie diffuse	précoma	69 81 90 93	66,7 58,8 48	antibiotiques corticoïdes Diamox	Spiromat 40'/H: (première nuit sous gardénalene assist.continue	Très bon	Très bon	? malade sous traitement encore	R.A.S.	

Vu, le Président de Thèse
Professeur R. KOURILSKY

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

- BIBLIOGRAPHIE -

I - ARNOULD P. -

Session d'Enseignement post-universitaire de la Chaire de physiopathologie de Nancy (automne 1961)
" Rupture d'apnées toxiques par réflexes d'Hering-Breuer". (p. 109-111)

2 - BAILLET J. et CARLOTTI J. -

Les bronchites chroniques
Monographie Maloine éditeur. Paris 1955.

3 - BARIETY M., POULET J. et MILOCHEVITCH R. -

Intérêt d'un analeptique, le "Micorène"; dans le traitement d'urgence de l'insuffisance respiratoire grave provoquée par injection intempestive de Morphine au cours d'une bronchopathie chronique.
JFMCT XIV 1960, n° 4, 441-449.

4 - BRILLE D., HATZFELD C., LEHMANN G. -

Fonction respiratoire et suppurations bronchiques.
JFMCT 1959, n° 6, 556-570.

5 - CARA M. -

Bases physiques pour un essai de mécanique ventilatoire avec application. La kinésithérapie.
Le Poumon 1953 n° 5-6, 371-427.

6 - C.E.C.A. -

Réunion du groupe de travail-
juillet 1958 - Doc. n° 5734 / 58.

7 - CHABOT B. -

La mesure de la ventilation alvéolaire.
Thèse Nancy 1958.

8 - COMROE J.H., FIRSTER R.E., DUBOIS A.B., BRISCOE

W.A., CARLSEN E. -

The lung (1955) Traduction française de DRUTEL P. et PINELLI A., Presses Scientifiques Internationales, Editeur : PARIS 1958.

9 - COURNAND A. -

Défauts et avantages de la notion de ventilation alvéolaire en clinique et en physiologie.

Entretiens de NANCY 1957, in Le Poumon et le Coeur, sept.-oct. 1959, XV n° 8 869-882.

10 - DECOSTER A. et DENOLIN H. -

La place de l'oxygénothérapie dans les insuffisances respiratoires graves,

in : Journée de réanimation neuro-respiratoire
Hôpital Claude Bernard, 8-10-1958, p. 18-31.

11 - DEJOURS P. -

La régulation de la ventilation au cours de l'effort musculaire chez l'homme.

J. Physiologie 1959, 51, 163 - 261.

12 - DEJOURS P. -

" Contrôle respiratoire par les stimulus O_2 , CO_2 , H^+ , "
in Session d'Enseignement post-universitaire de la
Chaire de Physiopathologie respiratoire de Nancy -
automne 1961, p. 100-103.

13 - FOWLER (Ward S.) -

Lung function studies IV : Postural changes in respiratory dead space and functional residual capacity.

J. Clin. Invest. 1950, 29, 1437-1438.

14 - GRAND-PIERRE R. -

Recherches récentes concernant l'inhalation d'oxygène à différentes concentrations.

Entretiens de Physiopathologie respiratoire . Nancy 1956, in Revue médicale de Nancy, juillet-août-sept. 1957.

15 - GRILLAT -

L'emphysème bronchique. Etude clinique et Physiopathologie. Notion d'emphysème malin.

Thèse Nancy, 1952.

- 16 - HAYEK (H. von) -
Ergenb. Anat. Ent. GESCH 1952, 34, 144.
- 17 - JOUASSET D. -
Valeur des signes cliniques pour la conduite de la ventilation artificielle en chirurgie, avec l'appareil d'Engstrom.
Thèse de Paris 1957. Vigot.
- 18 - JOUASSET D. -
Normalisation des épreuves fonctionnelles respiratoires dans les pays de la CECA.
Le Poumon et le Coeur 10, 1960, 1145-1157.
- 19 - KOURILSKY R. -
Les bronches, 1953, n° 3, 409-417.
- 20 - KOURILSKY R. -
JFMCT 1956, n° 10, 1-21.
- 21 - KOURILSKY R., BRILLE D., DECROIX G., HATZFELD C., KOURILSKY S., DESAUTELS S., HINGLAIS J.C., HURIEZ D., WITCHITZ S. -
Bronchorées chroniques et troubles de la ventilation.
JFMCT 1958, XII, n° 3, 249-272.
- 22 - LABORIT H. -
Physiologie humaine (Masson éditeur).
- 23 - LACOSTE J., COQUERON M., SCHRIJEN F., BEYLSTEIN-SENICOURT M. -
Evolution des volumes pulmonaires chez l'adulte sain.
Soc. Biol. 15. XII .59 CL III n° 12, 2041.
- 24 - LARCAN A. -
in "Agression et réanimation en médecine interne"
par Larcan et Michon pp. 21-25 et p. 68 - Masson éditeur 1961.
- 25 - LARCAN A., HURIET C. -
L' ECG dysmétabolique (Masson éditeur).
- 26 - LIOT F., MERCIER J.N. et CARTIER F. -
Coeur et hypokaliémie (communication à la journée de

réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard
29-9-62 p. 37; "Rôle du gradient potassique K_i/K_e ".

27 - MAKLIN C. -

Arch. Path. 1936, 21, 202.

28 - METZ J., SAUNIER C., PETIT J.M., SADOUL P. -

La pression artérielle pulmonaire moyenne au repos
et à l'exercice au cours des broncho-pneumopathies chro-
niques.

Entretiens de physiopathologie respiratoires de
Nancy 1958, in le Poumon et le Coeur 1959 XV, n°
9, 995-1011.

29 - METZ J. et GARBAGNI R. -

Les réactions ventilatoires consécutives à l'inhalation
d'oxygène à 70%.

Entretiens de physiopathologie respiratoire Nancy
1956, in Presse médicale de Nancy, juillet-août-
septembre 1957.

30 - MILIC-EMILI G., PETIT J.M. et SADOUL P. -

Ventilation alvéolaire et mécanique ventilatoire.

Entretiens de physiopathologie respiratoire de
Nancy, septembre 1958, in le Poumon et le Coeur,
sept.-oct. 1959, XV, n° 8, 793-799.

31 - PESLIN R., SAUNIER C., LACOSTE J., SADOUL P. -

Perturbations de la mécanique ventilatoire chez les
bronchiteux chroniques.

Revue française d'ét. cli. et Biol. VI, 10, 1053-
1057.

32 - PILLOT -

Contribution à l'étude du volume résiduel.

Thèse Nancy 1954.

33 - POCCIDALO J.J. -

Les insuffisances respiratoires aiguës au cours du coeur
pulmonaire chronique.

Bases physiopathologiques, in "Journées de réani-
mation neuro-respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard
8-10-58, p. 6-17.

34 - POTIER G.

Contribution à l'étude d'un nouvel analeptique. Préparation G 5668 ou Micorène
Thèse Paris 1955 (Dactylo)

35 - SADOUL P

Remarques sur les insuffisances respiratoires en chirurgie pulmonaire.

Le Poumon et le Coeur-Juillet - Août 1959 - 681 - 694

36 - SADOUL P., LACOSTE J. et PETIT J. M.

Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire.

Rapport du XXXII^e Congrès Français de Médecine

Lausanne 1959, in : Traitement de l'insuffisance respiratoire, Masson Editeur 1959, p.347-452

37 - SADOUL P., METZ J. et SAUNIER C.

Intérêts des épreuves fonctionnelles dans le diagnostic et le traitement des bronchites chroniques.

JFMCT 1957, XI, n° 6, 664-680

38 - SADOUL P.

L'appareil pulmonaire, in "agression et réanimation en Médecine interne" de MICHON P. et LARCAN A.

Masson Editeur Paris 1961

39 - SADOUL P. et SAUNIER C.

Aspects spirométriques des bronchites chroniques ?

PM n° 47, 10.X. 1959 - 1741 - 1744

40 - SADOUL P.

La ventilation alvéolaire

PM n° 31, 19/IV/58, 683 - 687

41 - SADOUL P., KOCH R., SAUNIER C. et METZ J.

Comparaison de la PACO₂ et des données spirométriques chez les insuffisants respiratoires.

Entretiens de Nancy Septembre 1958, in Le Poumon et le Coeur, Sept - Oct. 1959, XV n° 8, 811 - 820

42 - SHERRER J.

Fonctionnement de la substance réticulaire et centres respiratoires

In : Journée de réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Cl. Bernard 8/X/58, pp.3 - 5

- 42 - bis - ROSSIER P.M., BUHLMANN A., et MULLER H.R.

Espace mort respiratoire et clearance alvéolaire.
Schweiz Med. Wschr. 83, 577, 1953

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

- 43 - BENSTZ W.

Zur Klinik und Therapie vegetativer Kreislaufstörungen.
Medizinische(1954,) 510, 513

- 44 - BONO F., et RICOTTI F.

L'impiego di un nuovo analettico di sintesi in anesthesia.
Acta anaesth. (Padova) 9, (1958,) 423-429

- 45 - BORER F.

L'emploi du Micorène en anesthésie.
Praxis 47 (1958), 645

- 46 - BOUYARD P. et du CAILAR J.

Un stimulant de la ventilation dérivé de l'acide crotonyl-
butyrique.
Anesth. et analg. 15 (1958), 973

- 47 - BOUYARD P. et GUIN J.J.

Un nouvel analeptique respiratoire : le G. 5668 par voie
orale.
Thérapie 14 (1959) 1010 - 1017

- 48 - BRASSEUR L., CHARLIER L., TREMOUROUX J., et KREMER R.

Essai du G 5668 dans le traitement de l'hypoventilation al-
véolaire.
Acta Clin. Belg. 14 (1959), 173 - 192

- 49 - CONNE G., et BAUDRAZ B.

Possibilités d'utilisation d'un analeptique le G. 5668
dans le traitement de l'insuffisance respiratoire.
Helv. Med. Acta 24 (1957) 374 - 377

- 50 - DOMENJOZ R.

Zur Pharmacologie des Analepticums Prethcamid.
Der anaesthesist 8 (1959) 16 - 24

51 - EISENHUT et LINKNER J.

Klinische Erfahrungen mit dem Respiratorikum Micoren
in der operativen Gynäkologie und in der Geburtshilfe
Wien. Klin. Wschr. 71 (1959) 616 - 618

52 - HANKE F.

Erfahrungen bei der Behandlung von Sauerstoffmangelzuständen der Lungen mit Micoren
Med. Klin. 52 (1957), 2088

53 - HANKE F.

Vergleichende Untersuchungen von Analeptika bei Schlafmittelvergiftungen und Kohlenoxydvergiftungen.
Praxis 39, 1956, 884 - 886

54 - KORALNIK O.

Etude d'un analeptique respiratoire, le Micorène, en fonction de son influence sur l'acidose respiratoire.
Helv. Med. Acta 25 (1958), 500 - 503

55 - KUNZE H. et MECHELKE K.

A acção do Micorene sobre o sistema circulatorio.
Rev. Port. Obstet. 6 (1953), 333 - 340

56 - LEIMDORFER A.

The stimulation of the respiration by Micoren.
Arch. intern. Pharmacodyn. (1955) 323 - 332

57 - LEITZKE K.

Das Ruhespirogramm unter der Einwirkung eines neuartigen Atemanalepticum
Med. Klin 54 (1959), 77 - 78

58 - NUKI B.

The pharmacological action of Micoren, a central nervous stimulant.
Jap. J. Exp. Med. 32 (1955) 83

59 - STEINHARDT O.

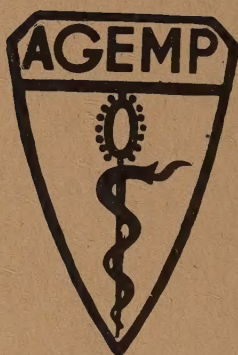
Um analeptico novo em cirurgia
J. Med. (Pôrto) 22 (1953) 1385 - 1386

60 - STRANO A., DAGIANTI A., LIOY F., VISALLI M. et
PATANE F.

Effetto della somministrazione di farmaci e di miscele
grassosse sul respiro di Cheyne

Stokes. Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 34, (1958)

1845 - 1847



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90